

THESIS

MÜNCHEN

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

BILANZUNTERSUCHUNGEN
ZUR IMBIBITION DER HAUT MIT WASSER
UND IN WASSER GELÖSTEN STOFFEN

Dimitrios Emmanouel

AUS DEM BALNEOLOGISCHEN INSTITUT
BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
MEDIZINISCHE UND KLIMATOLOGISCHE ABTEILUNG
Vorstand: Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS

BILANZUNTERSUCHUNGEN
ZUR IMBIBITION DER HAUT MIT WASSER
UND IN WASSER GELÖSTEN STOFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dimitrios Emmanouel
aus Athen

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1965

INHALTSVERZEICHNIS

I. ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN UND FRAGESTELLUNG

II. METHODIK

A. Methodik der Badeversuche

III. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der kolorimetrischen Abrissdicken-Bestimmung
2. Ergebnisse der Badeversuche
 - a. Absorbierte Gesamtmenge und Einfluss der Badedauer
 - b. Tiefenverteilung
3. Versuche zur Bestimmung des Hohlraum-Volumens des Stratum corneum

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

TABELLEN 1-3

ABBILDUNGEN 1-14

LEBENS LAUF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

BILANZUNTERSUCHUNGEN ZUR IMBIBITION⁺) DER HAUT MIT WASSER UND IN WASSER GELÖSTEN STOFFEN

I. ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN UND FRAGESTELLUNG

Die Frage der Penetration bzw. Resorption von Stoffen in und durch die Haut ist nicht nur für die Balneologie sondern auch für die Dermatologie, die Pharmakologie und Toxikologie, sowie auch für Arbeitshygiene bzw. Arbeitsmedizin, einschliesslich des praktischen Strahlenschutzes von entscheidender theoretischer und praktischer Bedeutung.

Die Balneologie interessiert insbesondere die Möglichkeit der Stoffwechselbeeinflussung durch percutan aufgenommene Substanzen. LOTHMAR (1, 2, 3) konnte beim Kaninchen zeigen, dass percutan resorbierter ³⁵S in der Knorpelgrundsubstanz nachweisbar ist (Chondroitinsulfat). DIRNAGL und Mitarbeiter nehmen an, dass die resorbierten Mengen der bis jetzt untersuchten Substanzen beim Menschen im allgemeinen nicht ausreichen, um einen echten resorptiv pharmakologischen Effekt zu erzeugen, sondern halten es eher für wahrscheinlich, dass eine Beeinflussung des Hautstoffwechsels vorliegt (Fermentaktivierung u. ä. wird diskutiert) (4, 5). Die quantitativen Ergebnisse dieser Autoren sprechen sehr für diese Annahme (6, 7, 8).

Obwohl die Literatur, die sich mit der percutanen Resorption befasst, ziemlich umfangreich ist, sind wir noch keinesfalls ausreichend informiert über den Penetrationsweg der Substanzen, welche im Blut erscheinen. ROTHMAN (9) diskutiert zwei Möglichkeiten. Er unterscheidet eine "transepidermale" Resorption von einer solchen, welche durch die Hautanhangsgebilde (insbesondere Talgdrüsen und Haarfollikel) stattfindet. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von WITTEN (10),

+) -----
An dieser Stelle scheinen einige kurze Begriffserläuterungen angebracht:

Imbibition bzw. Absorption: die Durchtränkung bzw. Durchfeuchtung des Str.corneum.

Resorption bzw. Penetration: die während des Bades stattfindende Aufnahme von Stoffen in den lebenden Epidermisschichten und damit in den Säftestrom des Organismus.

Nachresorption: die nach Abschluss des Bades stattfindende Resorption der im Str.corneum imbibierten Substanzen.

ROTHMAN (9, 11), MALI (12), BLANK und Mitarbeiter (13), SCOTT und KALZ (14), DREXEL und DIRNAGL (6, 8, 15) von besonderem Interesse. Die Frage, ob überhaupt eine Unterscheidung zwischen transepidermaler und transfollikulärer Resorption berechtigt ist, scheint noch nicht beantwortet zu sein. Es ist noch unklar, ob in der unmittelbaren Umgebung der Haarfollikel und der Talgdrüsen eine Barriere (s.u.) besteht (17). Falls an diesen Stellen eine Barriere vorliegt, wäre natürlich eine Unterteilung überflüssig.

Bei der transepidermalen Resorption muss zunächst das Stratum corneum penetriert werden, als erstes Penetrationshindernis kommt der sog. Lipoidfilm der Epidermis in Frage. Diese Schicht besteht aus freien und mit Alkoholen veresterten Fettsäuren (Kettenlängen von C14, C16 und C18 überwiegen), aus Wachsen, Sterinen (Cholesterin und Vorstufen), sowie auch aus Phospholipiden (Lecithinen u. ä.). Es handelt sich um Verbindungen, welche sowohl von den Talgdrüsen (glandogene Hautlipide), als auch von der Epidermis selbst stammen (epidermogene Hautlipide) (16). Einem Teil dieses Penetrationshindernisses, welcher auch als Säuremantel bekannt ist, werden fungistatische und bakteriostatische Eigenschaften zugeschrieben.

Das Stratum Corneum disjunctum (SZAKALL) bietet keinen nennenswerten Diffusions- bzw. Penetrationswiderstand (18). Im Gegensatz dazu dürfte es als allgemein anerkannt gelten, dass das Stratum Corneum conjunctum ein erhebliches Hindernis darstellt, welches Moleküle hemmt, in die lebende Epidermis einzudringen und von da aus verhältnismässig leicht in die Blutbahn zu gelangen (18). GRIESEMER (20) spricht von einer "bottle neck" Funktion der Barriere, MONTAGNA (19) identifiziert die Barriere mit der keratogenen Zone.

Es scheint so zu sein, dass mehrere Faktoren gleichzeitig für diese "Flaschenhals"-Funktion verantwortlich zu machen sind. Je nach den physikalischen und chemischen Eigenschaften der zur Resorption gelangenden Substanz, dürften dann einzelne Faktoren überwiegend wirksam sein. Vielleicht ist es angebracht, in diesem Zusammenhang einige Hypothesen über die Barrierenfunktion anzuführen. REIN (21, 22) war der Meinung, dass es sich um eine elektrisch geladene Gewebeschicht handelt (Elektro-Osmose Versuche), welche als "Ionenfalle" fungiert. Nach ROTHMAN (23) handelt es sich um eine elektrisch geladene Doppelschicht; auf der Corneumseite herrscht ein saures pH, und auf der Reteseite ein schwach alkalisches. Die Befunde japanischer Autoren an Ratten- bzw. Maushaut, welche über eine Abhängigkeit zwischen Wasserstoffionenkonzentration und Resorptionsraten verschiedener Ionenlösungen berichteten, werden damit befriedigend erklärt (24, 25, 26, 27, 28). TREHERNE (29) meint, dass die Barriere wie eine Lipid-Wasser Doppelschicht sich verhält. Diese Annahme würde die Abhängigkeit der Resorptionsrate von Verteilungskoeffizienten der betreffenden Substanz

zwischen wässrigen und Lipoidlösungsmedien erklären. GRIESEMER (20), die elektronenmikroskopischen Befunde von SELBY (30) interpretierend, ist der Meinung, dass die Porengrösse und vor allem der Inhalt der Barrireporen das entscheidende sei. SELBY konnte zeigen, dass die Poren des Disjunctum ca. 300 Å breit sind, während die des Conjunctum eine Breite von nur 200 Å aufweisen. Aber die Frage des Inhaltes dieser Interzellularräume ist noch nicht völlig geklärt. Die Hypothese, dass Lipide diese Räume ausfüllen, würde wiederum bedeuten, dass die Resorptionsrate stark von der Lipidlöslichkeit der betreffenden Substanz abhängig sei.

Die Mehrzahl der Autoren, die sich experimentell mit Penetrationsfragen beschäftigten, konnten feststellen, dass eine erhebliche Menge der Badelösungen bzw. Badesubstanzen im Str. Corneum hängen bleibt. Unsere Untersuchungen befassen sich mit diesem Problem. Quantitative Angaben sind, besonders für die Beurteilung der Ergebnisse, welche durch Wägung der Badelösungen bzw. der Versuchspersonen vor und nach dem Bade gewonnen wurden, von Wichtigkeit. Von balneologischer Seite wurde schon mehrmals auf eine Nachresorption hingewiesen (2, 5, 6, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Für das Ausmass dieser Nachresorption ist natürlich die im Corneum imbibierte Menge von grosser Bedeutung. Wir untersuchten die Abhängigkeit der absorbierten Menge von As_2O_3 , Na^+ , Cl^- , J^- , Humanserum-Albumin und HTO-Lösungen von der Badedauer. Unter "absorbierter Menge" bzw. imbibierter Menge verstehen wir die Substanzmenge, welche nach dem Bade (nach gründlichem Abtupfen der Badestelle) im Str. Corneum zurückbleibt. Weiterhin wurde die Abhängigkeit der H_2O bzw. HTO-Absorption vom Zusatz von waschaktiven Substanzen untersucht.

Wie schon angeführt, basiert eine der Hypothesen über die Funktion der Barriere auf der Annahme, dass die Porendichte des Str. Corneum von der Oberfläche zum Str. Malpighii hin abnimmt. Die Befunde von SELBY wurden kurz erwähnt. Man stellt sich am besten die Poren als Trichter vor, wobei sich die engste Stelle des Trichters an der Barriere befindet. Die sehr interessanten Untersuchungen von STEIGLEDER (31, 32), der zeigen konnte, dass das Conjunctum eine höhere γ -Strahlen-Absorption aufweist als das Disjunctum, sprechen sehr für diese Annahme. Allerdings kann die erhöhte Gamma-Strahlen-Absorption dieser Schichten auch auf anderem Wege zustandekommen, z.B. durch die Anwesenheit von Atomen höherer Ordnungszahlen in der Barriere. Eine solche Möglichkeit ist nach den Befunden von MARSTON (33), wonach Kupfer die Keratinisation katalysiert, und von LANSING und OPDYKE (34) welche Calcium in den Keratohyalin granula vermuten, nicht ganz ausgeschlossen. Wir sind dem Porendichtenproblem ebenfalls nachgegangen. Um die von der Ordnungszahl der Elemente abhängige Gammastrahlen-Absorption zu umgehen benutzten wir für unsere Porendichtenbestimmung Alphastrahlen.

II. METHODIK

A. METHODIK DER BADEVERSUCHE

Wir arbeiteten mit Lösungen, deren Konzentration an Mineralstoffen etwa in der Mitte des vorkommenden Bereiches deutscher Heilquellen lag. Um die Tiefenverteilung und die Absorption zu verfolgen, bedienen wir uns radioaktiv markierter Badewässer, weil die Empfindlichkeit dieser Methode viel höher ist, als die der chemisch-analytischen und Wägungsmethoden. Ausserdem können dadurch zahlreiche Fehlermöglichkeiten beseitigt werden (6, 8, 9, 38, 41). Der grösste Vorteil dieser Methode, besonders für die Untersuchung balneologischer Fragen, dürfte in der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen organismeseigenen und -fremden Stoffen liegen. Natürlich bedeutet die dazu notwendige apparative Ausrüstung einen nicht zu unterschätzenden Nachteil, besonders setzt das Arbeiten mit tritiummarkierten Verbindungen und anderen schwachen Betastrahlern einen überdurchschnittlichen messtechnischen Aufwand voraus.

Für die Badeversuche wurde die Innenseite des Unterarmes gewählt (bei den Versuchen mit Na^+ auch der Rücken). Es wurden ausschliesslich männliche erwachsene Versuchspersonen verwendet. Die Frage der Strahlenbelastung ist auf Seite 16 näher behandelt. Als Badewannen wurden ausgestanzte Gummiringe benutzt, welche einen Innendurchmesser von 19 mm hatten (Fläche $2,83 \text{ cm}^2$) und einen Aussendurchmesser von ca. 30 mm, die Höhe betrug ca. 2 mm. Eine brauchbare Abdichtung erzielten wir dadurch, dass wir die Gummiringe auf die Haut aufklebten. Wir verwendeten dazu Metallogum (einen Kleber auf Kautschukbasis). Bei dieser Abdichtungsmethode muss man allerdings einen zunächst gross erscheinenden Nachteil in Kauf nehmen. Die Kleberschicht bildet nämlich feine kapillare Spalten zwischen Haut und Kittmasse, sowie auch zwischen Kleber und Badewanne. Das erstere bedeutet daher eine Vergrösserung der Badefläche, welche bezüglich ihres Ausmasses kaum abzuschätzen ist. Es hat sich aber gezeigt, dass beim Abriss der Badewanne die Metallogumschicht mit der darunterliegenden Hornschicht entfernt wird. So fällt die Aktivitätsmenge, welche nach der Entfernung der Badewanne an den Rändern der Badefläche zurückbleibt, kaum ins Gewicht. Die Haare wurden vorher elektrisch abrasiert. Die Haut wurde natürlich möglichst geschont bei diesen Vorbereitungen, es durften keine Klebertropfen auf die Badefläche gelangen und vor allem durften keine Mikroverletzungen durch die Rasierprozedur gesetzt werden. In beiden Fällen wäre der Diffusionswiderstand der Haut beeinflusst worden. Die Haut wurde ausser in einigen wenigen Versuchen nicht vorbehandelt (vgl. auch Tabelle der Ergebnisse).

Nachdem DERNAGL und Mitarbeiter berichtet hatten, dass die Penetrations-Clearance Zahlen der verschiedensten Substanzen beim Menschen und jungen Schwein verhältnismässig gut übereinstimmen, haben wir auch junge Schweine als Versuchsobjekte verwendet (5, 8, 38). Die Abdichtung bzw. Befestigung der Badewannen erfolgte wie beim Menschen, die Badefläche betrug ebenfalls $2,83 \text{ cm}^2$.

Die Lösungen wurden mit einer Tuberculinspritze aufgetragen. Sobald sich auf der Haut ein Tropfen von ca. 0,1 ml gebildet hatte, wurde die Zeit gestoppt, gleichzeitig trug man ein entsprechend ausgestanztes Linsenpapierblättchen auf. Dadurch konnte die vollständige Benetzung der gesamten Badefläche rasch erfolgen. Nach Abschluss des Bades wurde die Badefläche vorsichtig abgetupft, die Badewanne entfernt und die Aktivität der Hautstelle gemessen. Anschliessend wurde das Corneum mit Tesafilm (59) schichtweise abgerissen. Aktivitätsmessungen über der Haut erfolgte sowohl vor (gesamte absorbierte Menge) als auch nach den Abrissen (zurückgebliebene Isotopenmenge nach weitgehender Entfernung des Str. Corneum). Für die Isotope As^{74} , Na^{22} , J^{131} bedienten wir uns eines Gamma-Szintillationszählers (Na-Kristall), das Cl^{36} wurde mit einem Beta-Methandurchflusszähler mit Goldfenster ($0,78 \text{ mg/cm}^2$) gemessen. Alle Messungen erfolgten mit gleicher Geometrie. Zu diesem Zwecke wurden Ringe aus PVC angefertigt, welche auf der einen Seite fest mit dem Zählrohr verbunden waren und auf der anderen dicht an die Haut angelegt werden konnten. Der Innendurchmesser dieser Ringe bzw. Rohre war um einige Zentimeter grösser als derjenige der Badestellen. Um eine eventuelle Kontamination der Zählrohre zu vermeiden, wählten wir einen Haut-Zählrohrfenster-Abstand von 4 cm beim Gamma- und von 0,5 cm beim Beta-Zählrohr. Ausserdem wurden vor jeder Messung Tesafilmstreifen auf das hautnahe Ende der PVC-Ringe aufgeklebt, so dass bei Erhöhung des Nulleffektes die Zählrohre verhältnismässig leicht zu dekontaminieren waren. Eine Verseuchung des Zählrohrfensters selbst kam kaum vor.

Alle unsere Angaben über absorbierte Menge werden in Mikroliter Badewasser/ cm^2 gemacht, weil trotz der Verwendung von verschiedenen hohen Konzentrationen bei den einzelnen Isotopen die Grössenordnungen der Mikroliter-Zahlen annähernd gleich bleiben. Angaben in μg der Substanz würden um mehrere Zehnerpotenzen divergieren. Die Absorptionen in Mikrolitern sind bei diesen Konzentrationsbereichen von dem Gehalt an badeaktiven Substanzen unabhängig und daher vergleichbar. Experimentelle Untersuchungen im Institut, von japanischer Seite, u.a. ergaben, dass die in dem Organismus resorbierte Substanzmenge ihrer Konzentration im Badewasser in der Regel proportional ist (24, 42). Erst bei Konzentrationen, welche ausserhalb der therapeutisch angewandten Bereiche liegen, sind Abweichungen gefunden worden.

Um die Impulse/min. (c.p.m.) auf Mikroliter Badewasser umzurechnen, wurden die gemessenen Impulszahlen, nach Abzug des Nullef-

textes, mit einem Faktor korrigiert, den wir aus der Messung eines Standardpräparates ausrechneten. Das Standardpräparat war ein Filterpapierblättchen von 19 mm Durchmesser, welches mit einer bekannten Anzahl Mikroliter der radioaktiven Lösung (mindestens zwischen 20 und 40) beschickt und anschließend getrocknet war. Die Aktivität des Standards wurde bei Beibehaltung der geometrischen und Rückstreuungsverhältnisse der Haut- bzw. Abrissmessungen ermittelt.

Wie schon erwähnt, wurden nach jedem Badeversuch Klebefilmabrisse gemacht und zwar 15 auf jeder Badestelle. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Abrissstelle am Unterarm spätestens nach 15 Abrissen (am Rücken, und bei einigen Versuchspersonen auch am Unterarm schon früher) einen typischen Glanz aufweist. Histologische Untersuchungen von SZAKALL u. a. (16, 18, 44) ergaben, dass dieser Glanz als Beweis für die Entfernung des gesamten Corneum gelten kann. Als Klebefilm verwendeten wir Tesafilm von 25 mm Breite. Die Abrisse klebten wir (ebenfalls mit Tesafilm) auf Objektträger mit der Klebseite nach oben.

Wir wählten die Abrissmethode zur Verfolgung der Tiefenverteilung deshalb, weil sie trotz ihrer einfachen Handhabung, erhebliche Vorteile gegenüber den normalen histologischen Schnittmethoden aufweist. Z. B. werden wesentlich dünnere Schichtdicken erreicht, was auch eine Kontamination von Probe zu Probe vermeidet. Man bekommt zwar keine streng oberflächenparallelen Schichten und die Hornhautdicke schwankt in ein- und demselben Abriss beträchtlich, ausserdem haben die einzelnen Abrisse nicht die gleiche Dicke, aber trotzdem erwies sich die Methode für unsere Zwecke als die brauchbarste.

Die Unregelmässigkeit in der Dicke bedeutete einen erheblichen Nachteil, weil es dadurch nicht möglich war, die einzelnen Badeversuche bezüglich der Tiefenverteilung miteinander zu vergleichen. Wir versuchten deswegen mit Hilfe der von PINKUS u. Mitarb. (45) angegebenen Methode brauchbare absolut-quantitative Daten über Zellzahl bzw. Dicke und Gewicht der einzelnen Corneumabrisse zu gewinnen. Es handelt sich um eine Zellsäufungsmethode. Die Hornschichten mussten zunächst vom Klebstoff befreit (Lösungsmittel Xylol) und anschliessend zerrieben werden (um die Zellen voneinander zu lösen) und schliesslich die Zellen in einer Zählkammer (analog der Erythrocytenzählung) unter dem Mikroskop gezählt werden. Für andere Zwecke aber erwies sich die Methode als zu umständlich und als nicht zuverlässig genug. Man kann ja in diesen Schichten nur einen Teil der Corneumschuppen als Zellen ansprechen. Wir unternahmen dann den Versuch, die Pinkus'sche Methode zu modifizieren, indem wir als Lösungsmittel statt Xylol Petroläther verwendeten. Durch wiederholte Ausspülungen hofften wir die Hornhautteilchen frei von Klebstoff zu bekommen; vorgesehen war anschliessend Zentrifugation, schliesslich entweder Trocknung und Gewichtsbestimmung oder volumetrische Bestimmung der einzelnen Abris-

se in Verbindung mit der Zentrifugation. Wir konnten aber in keinem Fall die Corneumschuppen frei von Klebstoff bekommen (auch mit dem von Pinkus angegebenen Xylol nicht); im übrigen bedeutete die anregelmässige Grösse der einzelnen Hornschichtinseln einen erheblichen Storfaktor beim Zentrifugieren.

Die beste Lösung schien in einer kolorimetrischen Bestimmung zu liegen. Die Angaben über Schichtdicke der einzelnen Abrisse können dabei zwar nicht in einem absoluten Massstab ausgedrückt werden, aber in Anbetracht der grossen Streuung der Dicke des Str. Corneum erscheint uns dieser Nachteil als nicht beträchtlich, unsere Angaben werden ja in Prozenten der Gesamtdicke ausgedrückt. Als Vorbild diente uns die Proteinfärbemethode nach GRASSMAN, HANNIG und KNEDEL (46), welche für die Auswertung der Papierelektropherogramme üblich ist. Jede einzelne Abrissreihe (von einem Badeversuch) wurde nach der Aktivitätsmessung gesondert gefärbt. Die Abrisse wurden 10 min. in einer Amidoschwarz 10B Lösung angefärbt. Anschliessend wurde 10 min. lang mit einer Eisessig-Methanol Lösung entfärbt (100 ml Eisessig ad 1000 ml Methanol), und schliesslich folgte für 2×10 min. eine Entfärbung mit einer Lösung von Eisessig, Phenol und destilliertem Wasser (100 ml Eisessig, 100 ml Phenol liquef., ad 1000 ml Aqua dest.). Die Folie und der Klebstoff wurden dabei nicht angefärbt. Die getrockneten und auf Objekträger (diesmal Klebeseite nach unten) geklebten Abrisse wurden mit einem Selenphotozelle-Galvanometer System ausgewertet. Das Messinstrument bestand aus einer 6 Volt- 5 Amp. Lampe und aus einer Selenphotozelle, welche mit einem niederohmigen Galvanometer verbunden war. Das Galvanometer war mit einer Absorptions- bzw. Extinktionsskala versehen. Zwischen Lampe und Photozelle -in 3 cm Abstand von der Lampe- war eine Blende mit runder Öffnung angebracht. Mit einer Klemme wurden, zwischen Blende und Photozelle, die auf Objekträger geklebten Abrisse befestigt. Der Blende-Präparat Abstand wurde so eingestellt, dass auf dem Objekträger ein Lichtstrahlenkreis von 19 mm Durchmesser entstand. Da während des Abreissens die Badestelle immer neu markiert worden war, entsprach die Lichtabsorption der einzelnen Scheiben annähernd der Absorption ein und desselben Str. Corneum-Zylinders. Die Absorption von 100 % wurde beim unterbrochenen Photozelle-Galvanometer Stromkreis eingestellt, die Absorption 0 % beim geschlossenen Stromkreis und freiem Lichtstrahlengang. Als Nullwert diente ein unter gleichen Bedingungen gefärbter Tesafilmstreifen, welcher natürlich frei von Eiweiss sein sollte. Der Nullwert lag durchschnittlich bei 15 % Absorption (Objekträger wurden mitgemessen). Die Extinktion wurde anhand von Tabellen ermittelt.

Wie schon anfangs erwähnt, sind die methodischen Schwierigkeiten bei der Tritium-Bestimmung wesentlich grösser als bei Isotopen mit harter Strahlung. Mit seiner maximalen β -Energie von 0,018 MeV

III. ERGEBNISSE

1. ERGEBNISSE DER KOLORIMETRISCHEN ABRISSDICKEN-BESTIMMUNG

Die Versuchspersonen waren alle männlichen Geschlechts und zwischen 23 und 45 Jahre alt. Altersbedingte Dickenunterschiede des Stratum corneum konnten nicht nachgewiesen werden, was in erster Linie mit der kleinen Anzahl der zur Verfügung stehenden Personen zusammenhängt. Wir konnten aber (wie erwartet) regionäre Unterschiede feststellen. Die meisten Abrissreihen wurden an der Innenseite des Unterarmes gemacht, bei der Mehrzahl dieser Reihen konnten wir makroskopisch sichtbare zusammenhängende Conjunctum-Streifen gewinnen. Die Zahl der Abrisse, welche bis zur Erreichung der Barriere notwendig war, zeigte verhältnismässig grosse Unterschiede. Es gab in dieser Hinsicht nicht nur zwischen den einzelnen Versuchspersonen Unterschiede, sondern auch bei ein und demselben Menschen. Bei manchen Reihen konnten wir schon beim 2. Abriss zusammenhängende Stratum-conjunctum-Schichten gewinnen, bei anderen wiederum erst beim 10.-12. Abriss oder überhaupt nicht. Aber auch in diesen Fällen trat der schon erwähnte typische Glanz der Rete-Schichten auf.

Die Extinktionssumme der Abrissreihen am Unterarm, bei welchen man Conjunctum gewinnen konnte, betrug im Durchschnitt 1,930 (Mittelwert aus 29 Versuchen bei 4 Versuchspersonen, Extremwerte 1,526 und 2,228). Die Gesamtextinktion der Abrissreihen des Unterarmes (ebenfalls Innenseite), bei welchen man keine Barriere gewinnen konnte (zumindest keine makroskopisch sichtbaren zusammenhängenden Stücke) betrug 1,688 (Mittelwert aus 10 Versuchen an 3 Versuchspersonen, Extremwerte 1,288 und 2,015). Bei 9 Rücken-Abrissreihen (1 Versuchsperson) konnten wir in keinem Fall Conjunctum gewinnen. Der Mittelwert war 1,390 (Extremwerte 1,289 und 1,559) und damit deutlich geringer als bei unseren Abrissreihen am Unterarm. Schliesslich wurden noch 2 Versuche auf der Handinnenfläche durchgeführt (1 Versuchsperson). Es zeigte sich, dass das str. corneum dieser Region mit dieser Methode kaum entfernbare war (Mittelwert war 0,457). Alle diese Angaben beziehen sich auf eine Gesamtzahl von 15 Abrissen.

Die Abbildung 1 gibt Auskunft über das Verhalten der Extinktionswerte bei den einzelnen Abrissen, es handelt sich um Mittelwerte. Die Abrissreihen des Unterarmes wurden in 2 Gruppen unterteilt: die erste Gruppe enthielt makroskopisch sichtbares Conjunctum, die zweite bestand aus den Abrissreihen, welche keine makroskopisch nachweisbare Barriere enthielten. Ausserdem wurden die Extinktions-Verhältnisse der Rücken- und der Vola-manus-Abrissreihen dargestellt. In dieser Darstellung zeigt sich, dass der Extinktionsabfall bei den nicht conjunc-

tumhaltigen Reihen flacher verläuft als bei den conjunctumhaltigen. Daraus wird wahrscheinlich, dass bei den ersteren die Barriere in dünneren Portionen entfernt wird. Bei den barrierehaltigen Reihen wird das zweite Extinktionsmaximum beim Abriss Nr. 4 erreicht.

2. ERGEBNISSE DER BADEVERSUCHE

a. Absorbierte Gesamtmenge und Einfluss der Badedauer

Die Zusammensetzung der Badelösungen, sowie deren Aktivitätskonzentrationen sind aus der Tabelle Nr. 1 zu entnehmen. Neben Mineral-Ionen wurde als makromolekularer Stoff mit J^{131} markiertes Humanserum-Albumin verwendet, um etwaige Unterschiede gegenüber den kleineren Molekülen bzw. Ionen in der Tiefenverteilung und in der absorbierten Menge festzustellen. Anfangs versuchten wir eine Stärkelösung mit J^{131} zu markieren. Es hat sich aber herausgestellt, dass die J_2 -Stärke-"Bindung" nicht dialyseresistent war. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass auch beim Alb.- J' eine Dissoziation der Jodidionen stattfinden könnte. Um diese Fehlermöglichkeit auszuschliessen, wurde das Albumin öfters elektrophoretisch geprüft. In keinem Fall konnten wir eine freie Jodidmenge von über 5 % feststellen. Es wurde auch eine zusätzliche Elektrophorese mit einem Puffer von pH 4,5 angesetzt, um auch in diesen H-Ionenkonzentrationsbereich eine J' Dissoziation auszuschliessen. Nach MONTAGNA (19) sind im Corneum keine Peptidasen nachweisbar, folglich ist auch von dieser Seite her eine Dissoziationsmöglichkeit nicht gegeben.

Es wird auffallen, dass die Konzentrationen der Albumin- und der Cl' -Badelösungen wesentlich höher liegen als die der übrigen Substanzen. In beiden Fällen musste ein Kompromiss zwischen notwendiger Aktivitätskonzentration (aus messtechnischen Gründen) und möglichst niedriger Substanzkonzentration (aus balneologischen Interessen) gefunden werden. Die Lösungen waren, soweit möglich, annähernd isotonisch, um nicht mehrere Unbekannte ins Spiel zu setzen. Für Verdünnungszwecke wurde 0,9 %iges NaCl verwendet. Es wurden möglichst niedrige Aktivitätskonzentrationen gewählt, um die Strahlenbelastung innerhalb der höchstzulässigen Grenze zu halten. Die Strahlenbelastung wurde anhand folgender Formeln (persönliche Mitteilung DIRNAGL) berechnet:

$$\begin{aligned}\gamma\text{-Dosis} &= D_\gamma = 2 \cdot \overline{\kappa} \cdot K_\gamma \cdot \rho \cdot h \cdot \left(\ln \frac{1}{\gamma \cdot \mu_\gamma \cdot \alpha} \right), \\ \beta\text{-Dosis} &= 2 \cdot \overline{\kappa} \cdot K_\beta \cdot \rho \cdot \left[\ln \frac{1}{\gamma \cdot \mu_\beta \cdot \alpha} - Ei(-\mu_R) \right].\end{aligned}$$

Wobei:

$$D_{\gamma} = \gamma\text{-Dosis } \left(\frac{r}{h}\right),$$

$$D_{\beta} = \beta\text{-Dosis } \left(\frac{r}{h}\right),$$

$$\pi = 3,14\dots,$$

$$\gamma = 1,783\dots$$

$$K_{\gamma} = \gamma\text{-Dosiskonstante } \left(\frac{r}{mc \cdot h}\right) \text{ in 1 cm Entfernung.}$$

$$K_{\beta} = \beta\text{-Dosiskonstante } \left(\frac{r}{mc \cdot h}\right) \text{ in 1 cm Entfernung.}$$

$$\rho = \text{Aktivitätsdichte der Badelösung } \left(\frac{mc}{cm^2}\right).$$

$$\mu_{\gamma} = \gamma\text{-Absorptionskoeffizient } (cm^{-1}).$$

$$\mu_{\beta} = \beta\text{-Massenabsorptionszahl } \left(\frac{cm^2}{g}\right), \text{ für } d(\text{Dichte}) = 1 \text{ g/cm}^3 \text{ zahlen-}$$

mässig gleich dem Absorptionskoeffizienten.

$$\alpha = \text{Hornschichtdicke (cm).}$$

$$h = \text{Schichtdicke der Badelösung (cm).}$$

$$R = \text{Reichweite der } \beta\text{-Strahlung bei } E_{\beta\text{max}} \left(\frac{g}{cm^2}\right)$$

Die Verhältnisse sind bei den β -Dosisberechnungen stark vereinfacht. Diese Überlegungen basieren auf der Annahme, dass der Strahler in unendlich dünner Schicht auf der Haut liegt, in Wirklichkeit aber beträgt die Schichtdicke der radioaktiven Lösung mindestens 100 μ . Unter Berücksichtigung des Abstandes und der Selbstabsorption würden die β -Dosiswerte um den Faktor 10-15 niedriger ausfallen (persönliche Mitteilung DIRNAGL).

Ergebnisse:

Isotop	K_{β}	K_{γ}	ρ	h	μ_{γ}	μ_{β}	α	$R(mg/cm^2)$
Na ²²		13	0,0056	0,1	0,03		0,0025	
J ¹³¹	900	2,2	0,0056	0,1	0,035	25	0,0025	20
As ⁷⁴		5,1	0,0056	0,1	0,035		0,0025	
Cl ³⁶	700		0,00056			15	0,0025	50

Isotop	γ -Dosis	β -Dosis
Na ²²	0,41 r/h	-
J ¹³¹	0,07 r/h	52 r/h
As ⁷⁴	0,16 r/h	-
Cl ³⁶		7,5 r/h

Für die Berechnung der Aktivitätsdichte wurden angenommen: eine maximale Aktivitätskonzentration von 80 $\mu\text{c/ml}$ beim J¹³¹, As⁷⁴ und Na²²; beim Cl³⁶ eine solche von 8 $\mu\text{c/ml}$. Aufgetragen wurden jeweils 0,2 ml. Die Expositionszeit entspricht praktisch der Badezeit (30'' 3' und 30'), weil die nach Entfernung der Badelösung zurückbleibende Aktivitätsmenge prozentual kaum ins Gewicht fällt. Aus der Tabelle der Seite 15 geht hervor, dass die γ -Strahlenbelastung minimal

ist. Unter Berücksichtigung der auf Seite 15 aufgeführten Vereinfachungen bei der Berechnung der β -Strahlenbelastung sind auch die β -Dosiswerte als durchaus nicht bedenklich anzusehen.

In der Tabelle Nr. 2 sind die Ergebnisse der Versuche am Menschen über die absorbierten Gesamtmengen und über die nach Entfernung der Hornschicht noch nachweisbaren Restmengen zusammengefasst. Die Abbildung Nr. 2 gibt das gleiche graphisch wieder.

Die Ergebnisse der As⁷⁴-Versuche lassen keine Abhängigkeit zwischen Badedauer und absorbierter Menge erkennen. Im Gegensatz hierzu stehen die weitgehend übereinstimmenden Werte für Na', Cl' und sogar Albumin. Nach 30'' werden ca. $0,28 \mu\text{l}/\text{cm}^2$, nach 3' ca. $0,38 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ (bzw. $0,48 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ beim Na'), und nach 30' ca. $0,6 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ absorbiert. Das J' weicht im Absorptionsverlauf wiederum völlig ab, und steigt praktisch linear bis zum 30'-Wert an (30''-Wert ca. $0,57 \mu\text{l}/\text{cm}^2$, 3'-Wert $0,65 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ und 30'-Wert ca. $1,46 \mu\text{l}/\text{cm}^2$). Bei den Albumin-, Cl'- und Na'-Lösungen dagegen sind im Mittel nach den ersten 2-3 Minuten schon 50 % der im 30'-Bad absorbierten Gesamtmenge im Corneum imbibiert. Das Verhalten des Jodids wurde ausserdem durch einen Badeversuch von 60' verfolgt (siehe Tabelle Nr. 2); bei diesen längeren Badezeiten interferieren aber zu viele unbekannte Faktoren, so dass dieser 60'-Wert nicht als verbindlich angesehen werden muss. Die HTO-Kurve (Abbildung Nr. 3) liegt in einem wesentlich niedrigeren μl Bereich, steht aber in ihrer Verlaufsform zwischen der Jodid- und der Na', Cl', Albumin-Gruppe. Die mit den Toluol-Szintillator gemessenen Reihen zeigen höhere Werte, die Unterschiede aber sind nicht gross. Nach den ersten 30'' werden im Mittel $0,04 \mu\text{l}/\text{cm}^2$, nach 3' $0,12 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ und nach 30' $0,31 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ absorbiert. Der Zusatz eines Syndets (BADEDAS) bzw. von Seife zu der Badelösung erhöht erwartungsgemäss die absorbierte Menge deutlich, wobei der Seifenzusatz wirksamer zu sein scheint.

Schliesslich zeigen die Messungen welche wir nach Entfernung der Hornschicht an der gebadeten Hautstelle durchführten, dass zum Teil nicht unbeträchtliche Restmengen zurückbleiben. Teils mag dies daran liegen, dass die Entfernung des Corneum nicht immer vollständig gelang. Der grösste Teil dieser Restmengen dürfte aber in den Hautanhangsgebilden liegen.

Aus der Tabelle Nr. 3 ist ersichtlich, dass die Werte der Schweineversuche keine Gesetzmässigkeiten im zeitlichen Verlauf zeigen. Eine Ausnahme stellt wahrscheinlich das Albumin dar, welches einen geradlinigen Anstieg vermuten lässt.

Für solche Fragestellungen scheinen Tiere überhaupt ungeeignet zu sein. Die Möglichkeit einer Mikroverletzung bzw. einer Verunreinigung der Badeflächen vor dem Bade ist nämlich sehr gross. Wegen der

verhältnismässig kleinen Badefläche macht sich eine solche Beeinflussung des Diffusionswiderstandes sehr störend bemerkbar. In diesem Zusammenhang erscheint erwähnenswert, dass wir in keinem Fall eine makroskopisch sichtbare Barriere aus der Schweinehaut gewinnen konnten, womit natürlich nicht gesagt sein soll, dass Schweine keine Barriere haben. Wir nehmen an, dass beim Abreissen die Borsten dieses Tieres wegen ihrer Dicke und Widerstandsfähigkeit die Conjunctum-Schichten zerstören. Im übrigen war folgender Befund interessant: Nach Vorbehandlung der Schweinehaut mit 4-5 Abrissen stieg die zur Absorption gelangende Albuminmenge um den Faktor 2 an. Vorbehandlung durch Abreiben der intakten Haut mit einem feuchten Lappen (Leitungswasser, kein Seifenzusatz) hatte einen noch stärkeren Effekt (siehe Tabelle Nr. 3).

b) Tiefenverteilung

Bei den Kurven, welche die Tiefenverteilung der imbibierten Substanzen darstellen (Abb. 4-14) gibt die Abszisse die Prozente der Gesamtdicke, die Ordinate die Prozente der Konzentration an, wobei die Substanzkonzentration im ersten Hornschichtabriss als 100 % gesetzt wurde.

Die Hauttiefe von 0 % entspricht der Corneumoberfläche, die von 100 % der Grenze zwischen verhornter und nicht verhornter Epidermis. Bei den HTO-Versuchen war aus methodischen Gründen eine relative Dickenbestimmung nicht möglich, wir verwendeten deshalb für unsere Tiefendarstellung den Mittelwert der übrigen conjunctumhaltigen Reihen des Unterarms (vgl. Abb. 1). Die relative Darstellung wurde gewählt, um die Kurven untereinander besser vergleichen zu können. Konzentrationsangaben im absoluten Mass, welche im vorliegenden Fall auch nicht nötig sind, könnten nicht ermittelt werden, weil die kolorimetrische Dickenbestimmung der einzelnen Abrisse nur relative Werte liefert.

Aus der Gesamtheit der Tiefenverteilungskurven ist folgendes zu entnehmen: Die Badesubstanzkonzentration nimmt mit zunehmender Tiefe rasch und steil ab. Bei den Versuchen am Menschen (Abb. 4-11) beträgt die Badesubstanzkonzentration in einer Tiefe von 10 % 110-40 % der Konzentration des ersten Corneumabrisses; daraus wird ersichtlich, dass diese Konzentration nicht identisch ist mit der des ersten Abrisses, sie entspricht vielmehr der Konzentration an Badesubstanz der zwischen ersten und zweiten Abriss liegenden Corneumschichten. Das Wasser (HTO) und das Jodid zeigen in dieser Tiefe die höchsten relativen Konzentrationswerte, die niedrigsten werden von Humanserum-Albumin erreicht. An der Grenze zwischen Rete und Corneum (d.h. bei einer Tiefe von 100 %) beträgt die Badesubstanzkonzentration 0,04-6,0 % der Konzentration des ersten Abrisses.

Interessant ist auch der Vergleich der Tiefenverteilung der einzelnen Badesubstanzen innerhalb der verschiedenen Badezeiten: Das As_2O_3 (Abb. 4), das Humanserum-Albumin (Abb. 6) wie auch das Chlorid (Abb. 7) zeigen keine gesetzmässigen Unterschiede in dieser Hinsicht. Das Jodid dagegen und in zweiter Linie das Natrium-Ion deuten Gesetzmässigkeiten an. Während beim Na^+ (Abb. 5) die Kurven der kurzen Badezeiten, in der gewählten halblogarithmischen Auftragung einen parabelähnlichen Verlauf zeigen, weist die Kurve des 30'-Bades bis zu einer Tiefe von etwa 70 % einen annähernd geradlinigen Verlauf auf.

Beim Jodid (Abb. 8) scheinen die Unterschiede besonders deutlich zu sein: Während die Kurven der kurzen Badezeiten eine nach unten gerichtete Konvexität aufweisen, zeigt die Tiefenverteilungskurve des 30'-Bades eine nach oben gerichtete Konvexität. Wie die Verhältnisse beim Wasser (HTO) liegen (Abb. 9, 10, 11) konnte wegen der schon besprochenen willkürlichen Korrektur nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Am ehesten lassen sich die HTO-Kurven mit der 30'-Kurve des Jodids vergleichen, vor allem die Tiefenverteilungskurve des HTO mit 1 % Badedaszusatz (Abb. 11) zeigt grosse Ähnlichkeit mit der erwähnten Jodid-Kurve. Aber wie unter dem Abschnitt "Diskussion" zu besprechen sein wird scheinen methodisch bedingte Messfehler bei den mit HTO durchgeführten Versuchen gewisse Kurvenverzerrungen bewirkt zu haben.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass beim Albumin und Chlorid die während der einzelnen Badezeiten einwirkende Badesubstanzmenge sich jeweils im gleichen Verlauf über die Corneumtiefe verteilt. Beim Na^+ und besonders beim J^+ werden dagegen mit zunehmender Badedauer die oberen und mittleren Hornschichten bevorzugt. Wie aus der Abbildung 4 ersichtlich wird ist die Streuung der Konzentrationswerte des As_2O_3 erheblich, so dass darüber keine sicheren Aussagen möglich sind.

Die Verhältnisse bei den an jungen Schweinen durchgeführten Versuchen (Abb. 12, 13, 14) sind wiederum ziemlich unübersichtlich, mit Ausnahme einiger weniger Versuche. Aus der Abbildung 12 geht die imbibitionshindernde Wirkung der Vaselinevorbehandlung hervor; im Vergleich dazu wird die Tiefenverteilung von As_2O_3 dargestellt bei einem 15''- und mehreren zwischen 30'' und 5' dauernden Bädern.

3. VERSUCHE ZUR BESTIMMUNG DES HOHLRAUMVOLUMENS DES STRATUM CORNEUM

Das Prinzip der Untersuchung bestand in der α -Strahldurchleuchtung eines senkrecht zur Hautoberfläche geführten histologischen Schnittes, welcher aus nicht vorbehandelter menschlicher Leichenhaut stammte. Um die unter dem Abschnitt I erwähnten Unsicherheiten bei der Verwendung von Gammastrahlen zu umgehen, wurde eine α -Strahlenquelle (Po^{210}) verwendet. Die Strahlenexposition der Filme (Kodak-AR10 und Gevaert-Scientia-SE-56) erfolgte in einem bis auf $1 \cdot 10^{-3}$ Torr evakuierbaren Apparat. Der strahlenexponierte, sowie der vor- und nachfolgende Schnitt wurden gefärbt (Hämatoxylin-Eosin) und mit dem vorschriftsmässig entwickelten Film unter dem Mikroskop verglichen. Zum besseren Vergleich wurden ausserdem besonders markante Stellen des histologischen Schnittes und des Films photographiert und z. T. photometrisch ausgewertet.

Die mikroskopische Untersuchung der Filme und deren Vergleich mit den entsprechenden Hautschnitten ergab eine deutliche Aufhellung im Bereich des gesamten Stratum corneum. Ein Absorptionsgradient zwischen dem Stratum corneum disjunctum und der Gegend der Barriere konnte nicht festgestellt werden. Photometrische Untersuchungen in Verbindung mit Kontrollversuchen und Überlegungen über die Beeinflussung des Absorptionsverhältnisses (Rete zu Corneum) durch den verschieden hohen Wassergehalt (60, 61) dieser Epidermisschichten ergaben, dass die gefundene Verteilung der α -Strahlenabsorption auch allein durch den Gefriertrocknungsvorgang bedingt sein kann. Ausserdem zeigten Kontrollversuche in Verbindung mit rechnerischen Überlegungen, dass die α -Strahlenstreuung das Auflösungsvermögen des entwickelten Verfahrens erheblich einschränkte, so dass die Tatsache, dass kein Schwärzungsgradient zwischen Coniunctum und Diskunctum gefunden wurde, dadurch verständlich wird.

IV. DISKUSSION

Die relative Dickenbestimmung der Abrisse mit Hilfe der Amidoschwarz 10 B Färbung hat zweifellos Nachteile. Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass die Corneumproteine je nach Tiefe verschiedene Eigenschaften besitzen. In einem solchen Fall wäre u.U. die absorbierte Farbstoffmenge pro Gramm Protein in den einzelnen Abrissen nicht gleich. TREGEAR und DIRNHUBER (43) stellten tatsächlich bei ihrer Carmoisin-Färbemethode fest, dass Conjunctum-Abrisse rund $1/3$ weniger intensiv gefärbt werden als Disjunctum-Abrisse vom gleichen Gewicht. Das erklärten sie mit der längeren Diffusionsstrecke, welche der Farbstoff bei den wesentlich dickeren und einen höheren Diffusionswiderstand bietenden Barrierestreifen zu überwinden hat. Das gleiche nehmen wir bei unserer Färbemethode auch an. Die Methode dieser Autoren hat den Vorteil, dass damit absolut-quantitative Ergebnisse in $\mu\text{g Keratin/cm}^2$ ermittelt werden können, der grosse Nachteil dieser Carmoisin-Färbemethode besteht aber in der sehr langen Färbezeit, die in der Grössenordnung von ca. 16 Stunden liegt. Wie schon erwähnt, ist bei unseren Tiefenverteilungsangaben die genaue quantitative Angabe von Tiefe und Dicke nicht notwendig, weil man die Substanzverteilung in den einzelnen Tiefenabschnitten nur bei relativer Darstellung vergleichend studieren kann. Das wird verständlich, wenn man die Streuungen der Gesamtdicke des Corneum sich vor Augen führt (vgl. Seite 13)-

Die interessanten Befunde über absorbierte Mengen und deren Tiefenverteilung verdienen besondere Beachtung. Beim As_2O_3 wurde keine Abhängigkeit zwischen absorbierter Gesamtmenge und Badedauer gefunden, wir vermuten, dass dafür drei Faktoren verantwortlich zu machen sind:

1. Das Arsen als -SH-Gruppen angreifendes Element verbindet sich mit den Keratin-Sulphydrylgruppen des Corneum und der Haare. Diese Möglichkeit würde bedeuten, dass die absorbierte Menge stark vom Behaarungsgrad abhängig ist. (Wir hatten keine Möglichkeit diese Frage zu prüfen.) Autoradiographische Untersuchungen von DIRNAGL und DREXEL zeigen, dass dies sowohl beim As als auch beim zweiwertigen Schwefel der Fall ist (8, 15). Der Befund wird ausserdem gestützt durch Ausspülungsversuche an jungen Schweinen von DIRNAGL und Mitarb. (pers. Mitteilung), bei welchen nur rund 60 % der imbibierten As_2O_3 -Menge mit Aqua dest. ausspülbar war.
2. Das As_2O_3 reagiert mit Stoffen, welche unter dem Sammelbegriff Lipoidfilm der Haut schon kurz besprochen worden sind. Diese Hypothese scheint auch berechtigt, ROTHMAN (9) meint, dass Arsenik wie auch Hg-, Pb-, Sb-, und Bi-Salze Verbindungen mit den Fettsäuren des Talges eingehen. Das würde bedeuten, dass die Vorbehandlung besonders bedeutsam wäre.

3. Schliesslich ist noch als Fehlermöglichkeit die unvollkommene Methodik zu erwähnen. Anhand der bei den As⁷⁴-Versuchen gesammelten Erfahrungen wurde erst die unter dem Abschnitt II. dargestellte Arbeitsweise entwickelt.

Das Na⁺, Cl⁻ und Albumin, d.h. ein Kation, ein Anion und ein Protein zeigen bei den imbibitierten Gesamtmengen ein erstaunlich ähnliches Verhalten. Die Kurven der absorbierten Mengen sind annähernd identisch, man bekommt dadurch den Eindruck, dass diese Substanzen, welche ganz verschiedenen Stoffkategorien angehören, weitgehend gleich und deshalb höchstwahrscheinlich indifferent von der Haut aufgenommen werden. In den Tiefenverteilungskurven allerdings werden wieder Unterschiede sichtbar: während das Natrium in den längeren Badezeiten vorwiegend in den mittleren Schichten eingelagert wird, werden das Chlorid und Albumin gleichmässig über die ganze Corneumtiefe verteilt. Erstaunlich ist auf jeden Fall, dass das Albumin trotz seines hohen Molekulargewichtes von ca. 60.000 keine besondere Schwierigkeiten (im Vergleich zum Na⁺) bei der Penetration durch die tieferen Hornschichten zu überwinden hat. Die schon erwähnten Befunde und vor allem die Ergebnisse der Na⁺ und der Cl⁻ Versuche im Zusammenhang mit den quantitativen Ergebnissen von DIRNAGL und Mitarb. (6, 7, 8) über Resorptionsraten von Anionen und Kationen zeigen, dass die Rolle der Ionenladung bei der Resorption lange überschätzt worden ist. Es scheint, dass der Einfluss der Lipidlöslichkeit weit grössere Beachtung verdient (8).

Das interessanteste Verhalten zeigt zweifellos das Jodid. Der lineare Anstieg der Absorptionskurve mit zunehmender Badedauer und die Eigenheiten der Tiefenverteilungskurven, vor allem die deutliche Kniebildung in den oberen bis mittleren Teilen des Corneum bei längeren Badezeiten, können folgende Erklärung finden:

1. Das Jodid wird entweder chemisch oder adsorptiv an die Corneumproteine gebunden.
2. Die Kniebildung insb. bei der 30' Kurve wird hervorgerufen durch schnellen Abtransport aus den untersten Corneumschichten. Dies ist nicht wahrscheinlich wegen der ausgesprochen kleinen Jodidmengen, welche resorbiert werden ($0,04 \mu\text{l}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) (8). Am wahrscheinlichsten wird dadurch die Hypothese der Bindung von J⁻ in irgendeiner Form in den oberen bis mittleren Hornschichten. Über eine chemische Bindung von Jodid an Eiweiss ist uns nichts bekannt, wir nehmen deswegen an, dass das J⁻ zunächst in J₂ übergeführt werden muss. Für einen solchen Oxydationsschritt sind natürlich die pH-Verhältnisse von entscheidender Bedeutung. HELLAUER (48, 49) vermutet ebenfalls Vorgänge, bei welchen dem Peroxydsystem der Haut (58) eine grosse Bedeutung zukommt. So ist wahrscheinlich, dass sich ein Gleichgewicht einstellt, welches je nach Wasserstoffionenkonzentration mehr auf der Seite des Jods oder mehr auf der Seite des Jodids liegen wird. ROTHMAN (9) eine eigene

Arbeit und eine Arbeit von G. GÜNTER (50) zitierend, meint, dass zumindest kleine Mengen J' auf der Haut zu J_2 oxydiert werden, nur so wäre (nach ROTHMAN) eine Jodidresorption erklärlich.

Eine lang vermutete, aber noch nicht exakt nachgewiesene Tatsache wird durch die Absorptionskurven der Na^+ , Cl^- , Albumin-Gruppe und die des HTO erfasst. Für diese Substanzen zeigt das Stratum corneum eine relativ früh auftretende Sättigung. Nach 2-3 Minuten sind ca. 50 % der im 30'-Bad absorbierten Menge im Corneum imbibiert. Die Befunde von SZAKALL (55), WHITEHOUSE (56) und vielen anderen Autoren (51, 52, 53, 54), welche den Wassertransport in der Haut durch Wägung des Badewassers bzw. der Versuchsperson verfolgten, werden dadurch bestätigt. Die Mehrzahl dieser Untersucher fand ebenfalls eine hohe Transportgeschwindigkeit von Wasser in den ersten Minuten. Dieses Verhalten wurde auch zum Teil als frühzeitige Sättigung des Corneum gedeutet, sie kann durch zwei Hypothesen erklärt werden:

1. Das Corneum, und vor allem das Corneum disjunctum mit seinen Hohlräumen, wirkt gewissermassen als "Schwamm", anfangs wird viel Flüssigkeit aufgesogen, danach erfolgt Sättigung und die imbibierte Menge erreicht damit ein Maximum.
2. Neben den schon erwähnten Lipoiden enthalten die Disjunctum-Schichten hydrophile Substanzen, welche als Produkte der Keratinisation angesehen werden (sogenannte Amadori-Maillard Verbindungen). Der Effekt wird wiederum der gleiche sein wie bei der ersten Möglichkeit, anfangs wird viel Flüssigkeit aufgenommen und eine Sättigung wird bald erreicht.

Eine Extrapolation der aus den Na^+ -, Alb.-, Cl^- -Versuchen gewonnenen Absorptionswerten auf einer Badedauer von 60', führt zu einem Wert von ca. $1,0 \mu l/cm^2 \cdot h$ (zw. $0,85$ und $1,2 \mu l/cm^2 \cdot h$). DIRNAGL und DREXEL (57) finden eine Absorptionszahl für Natrium von $1,9 \mu l/cm^2 \cdot h$. Die Tatsache, dass ihre Versuche am Unterarm gemacht worden sind, während unsere Na^+ -Versuche (bei deren Extrapolation wir einen Wert von $0,9 \mu l/cm^2 \cdot h$ fanden) am Rücken durchgeführt wurden, könnte diese Diskrepanz erklären. Jedoch sind die Streuungen bei diesen langen Badezeiten ziemlich gross, so dass auch ein Streuungseffekt nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Ergebnisse von SZAKALL, WHITEHOUSE und Mitarb. (55, 56), welche einen Wassertransport in den Organismus von $3,0-5,7 \mu l/cm^2 h$ festgestellt haben, lassen auf einer Absorption von ca. $2,0-4,6 \mu l/cm^2 h$ schliessen. Wenn man nämlich die in den Organismus transportierte Wassermenge gegen die Zeit aufträgt, kann man mit gutem Grund annehmen, dass dem steilen Anstieg in den ersten Minuten die Imbibition zugrunde liegt. Sobald die Transportgeschwindigkeit ihren niedrigsten Wert erreicht (als Ausdruck der schon besprochenen Corneum-Sättigung) bekommt die tatsächliche Resorption die Oberhand, wobei auch ein Spreit-

effekt⁺⁾ eine Rolle spielen dürfte. Diese Resorption müsste dann nach den Ergebnissen dieser Autoren in der Grössenordnung von $1 \mu\text{l}/\text{cm}^2\text{h}$ liegen. Das Verhältnis der Absorption zur Resorption würde demnach 2-4 betragen. Im Balneologischen Institut ist ein $30'$ -Resorptionswert von $0,112 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ (57) gefunden worden, unser $30'$ -Absorptionswert beträgt $0,81 \mu\text{l}/\text{cm}^2$, das Verhältnis vom Durchtritt in den Organismus zur Aufnahme in die Haut stimmt befriedigend überein mit dem aus den erwähnten Arbeiten errechneten. Bei den übrigen im Institut untersuchten Substanzen liegt diese Zahl zwischen 50 und 30.000, so dass dem Wasser eine Sonderstellung zukommt. Bei den absoluten Werten allerdings herrscht keine Übereinstimmung. Eine Extrapolation unserer HTO-Versuche auf einer Badedauer von $60'$ (was nicht ohne weiteres zulässig erscheint) ergibt einen Imbibitionswert von ca. $0,5 \mu\text{l}/\text{cm}^2\text{h}$. Worauf diese Diskrepanz beruht, konnte nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Die Möglichkeit der Vortäuschung höherer Werte bei der Gewichts-differenz-Methode durch den Spreiteffekt wird diskutiert (57); jedoch auch die Verfälschung unserer Ergebnisse durch Verdunstung des HTO während des Abreissens muss erwogen werden. Auch der verhältnismässig steile Verlauf der Absorptionskurve erweckt den Verdacht, dass trotz der schon unter dem Abschnitt Methodik erwähnten Massnahmen eine Verdunstung von HTO während des Abreissens stattfand. Es wäre in diesem Fall einleuchtend, dass die relativ kleineren Mengen, welche bei den kürzeren Badezeiten absorbiert werden, prozentual am meisten beeinflusst würden. In der gleichen Richtung deuten auch einige der HTO-Tiefenverteilungskurven, bei welchen der zweite Abriss einen höheren Wasserwert ergibt als der erste (Abb.10). Die Zeitspanne nämlich, bei welcher die Badestelle unbedeckt blieb war vor dem ersten Abriss die längste, weil vor dem Abreissen die Badewanne entfernt werden musste.

Eine zuverlässige Methode zur Erfassung der HTO-Verdampfung konnte nicht ausgearbeitet werden, was in erster Linie mit der komplizierten Messmethodik zusammenhängt. Auch theoretische Überlegungen führten nicht zum Ziele wegen der ausgesprochen unübersichtlichen Verhältnisse der Verteilung des HTO in den Corneumschichten der einzelnen Abrisse. Durch Doppelmarkierung des Badewassers mit J^{131} und HTO wurde ein Versuch zur Erfassung des Ausmasses der Verdampfung unternommen. Nach dem Bade sollten die Abrisse in zwei, gleich grosse Flächen geteilt werden (als Sicherung dafür diente die J^{131} -Markierung). Die eine Hälfte sollte gleich in der Szintillatorflüssigkeit eingetaucht werden, die andere einige Minuten später. Durch Extrapolation hofften wir zumindest die Grössenordnung der verdampfenden HTO-Menge erfassen zu können. Dieser Versuch scheiterte aber an der nicht

⁺⁾ -----
Spreiteffekt: die in den der Badestelle angrenzenden Corneumschichten stattfindende Imbibition (Fehlerquelle bei kleinen Badeflächen).

sonderlich guten Trennungsmöglichkeit der Strahlenspektren beider Isotopen bei der Szintillationsmessung.

Beim Jodid stimmen unsere durch Extrapolation gewonnenen Werte ($2,4 \mu\text{l}/\text{cm}^2\text{h}$) mit den Werten von DIRNAGL und DREXEL befriedigend überein. ($2,0 \mu\text{l}/\text{cm}^2\text{h}$) (8).

Interessant sind ausserdem die Befunde von der Beeinflussung der Imbibition durch oberflächenaktive Substanzen. Sowohl der Zusatz von Seife, als auch, im geringeren Masse, der Zusatz von Badedas erhöht merklich die imbibierte Menge von Wasser (HTO). Während der Mittelwert vom $3''$ -HTO-Bad bei $0,14 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ liegt, beträgt der $3'$ -Wert mit Badedas $0,22 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ und der $3''$ -Seifenwert sogar $0,33 \mu\text{l}/\text{cm}^2$. Sowohl diese Befunde als auch die schon erwähnte Erhöhung der imbibierten Albuminmenge nach Vorbehandlung der Schweinehaut mit Abrissen oder durch Abwischen sind wahrscheinlich als eine Beeinflussung des Lipoidfilms zu deuten. Eine Beeinflussung im umgekehrten Sinne ist durch Einfettung (Vaseline) zu erzielen: (6) und Abb.12.

Es wäre grundlegend falsch nur einen Faktor der Balneotherapie (in diesem Fall die chemische Zusammensetzung der Badewässer) als einzigen bedeutsamen anzusehen, trotzdem bedarf die Klärung dieser Probleme eine Teilung in verschiedene Arbeitsrichtungen. Die vorliegenden Studien befassen sich mit der "Resorptionstheorie" der Baderwirkungen. In den letzten Jahren wurde neben der Resorption auch der Nachresorption erhebliche Bedeutung bei der balneotherapeutischen Wirkung zugesprochen; unsere quantitativen Angaben über die ins Stratum corneum imbibierte Menge gewinnen dadurch erheblich an praktischer balneologischer Bedeutung. Die vorliegenden Befunde in Verbindung mit den quantitativen Ergebnissen von DIRNAGL und Mitarbeiter (4, 5, 6, 7, 8) lassen aber vermuten, dass die resorbierten (während oder nach dem Bade) Substanzmengen nicht ausreichen, um einen echten pharmakodynamischen Stoffwechseleffekt zu erzeugen. Aus rein quantitativer Hinsicht ist nämlich eine resorptive Wirkung (für die Mehrzahl der bis jetzt untersuchten Substanzen) nicht zu erwarten. Dadurch wird wahrscheinlich, dass die im Corneum imbibierten Substanzen entweder unmittelbar (Resorption-Nachresorption) oder mittelbar (z. B. durch osmotische Kräfte?) den Hautstoffwechsel, während und nach Abschluss des Bades, beeinflussen; dass eine solche Hautstoffwechselumstimmung während und nach dem Bade stattfindet konnte für den Urocaninsäurestoffwechsel von PRATZEL (pers. Mitteilung) gezeigt werden. Die Entscheidung ob eine mittelbare oder unmittelbare Beeinflussung stattfindet kann z. Zt. nicht gefällt werden; jedoch die Hypothese der mittelbaren Hautstoffwechselumstimmung erklärt am besten die Tatsache, dass geringe Mengen percutan aufgenommener Kaliumionen (eines bekanntlich in intra- und extrazellulären Flüssigkeiten reichlich vorhandenen Kations) den Integumentstoffwechsel merklich beeinflussen. Für die Klärung dieser und ähnlicher balneologischer Fra-

gestellungen werden die unter dem Abschnitt III 2 aufgeführten Daten von Interesse sein.

Ferner glauben wir, dass auch bei der Klärung dermatologischer (therapeutischer und allergologischer Probleme), toxikologischer, pharmakologischer und arbeitsmedizinischer Fragestellungen unsere quantitativen Daten beitragen werden.

Für den praktischen Strahlenschutz dürften die quantitativen Angaben über die Imbibition der Hornschicht mit Isotopen und deren Tiefenverteilung, sowie die Abhängigkeit des Kontaminationsgrades von der Einwirkungszeit von Interesse sein. Ausserdem konnte in der Ab-
rissmethode eine neuartige trockene, und damit mit minimalen Nach-
resorptionsrisiken behaftete, Dekontaminationsmethode entwickelt und
erfolgreich erprobt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

I. FRAGESTELLUNG

Folgende zum Teil methodische Fragen zum Problem der Imbibition von Lösungen in das Str. corneum des lebenden Menschen wurden untersucht:

1. Wir entwickelten eine Methode zur relativen Erfassung der Dicke einzelner Hornschichtabrisse.

2a. Wir untersuchten die Abhängigkeit der Imbibition der Epidermis mit Wasser, As_2O_3 -, Na^+ -, Cl^- -, J^- - und Albuminlösungen von der Badedauer.

2b. Wir untersuchten für die gleichen Lösungen die Abhängigkeit der Tiefenverteilung in der Hornschicht von der Badedauer.

II. METHODIK DER BADEVERSUCHE

Badestelle war die Unterarminnenseite. Die Badefläche betrug $2,83 \text{ cm}^2$, die Badezeiten waren im allgemeinen auf 30'', 3' und 30' begrenzt. Die Lösungskonzentrationen der radioaktiv markierten Badewässer lagen etwa in der Mitte des vorkommenden Bereichs deutscher Heilquellen. Nach Abschluss des Bades wurde, zwecks Bestimmung der Tiefenverteilung, das Corneum schichtweise mit Tesafilm abgerissen. Aktivitätsmessungen über der Haut wurden sowohl vor als auch nach den Abrissen durchgeführt. Nach der Aktivitätsmessung wurden die Tesafilmabrisse entsprechend der üblichen Papierelektropherogramme-Färbung gefärbt und photometrisch ausgewertet.

III. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der kolorimetrischen Abrissdicken-Bestimmung

Während die Mehrzahl der am Unterarm durchgeführten Abrissreihen Conjunctumstreifen enthielten, zeigten die am Rücken durchgeführten Reihen keine zusammenhängend abreissbare Barriere. Die Zahl der Abrisse, welche bis zur Erreichung der Barriere notwendig war, zeigte verhältnismässig grosse Unterschiede. Bei allen Reihen liegt das Extinktionsmaximum im ersten Abriss, bei den conjunctum-

haltigen folgt dann im 4. Abriss ein zweites Maximum. Bei den (zumindest makroskopisch) nicht barrierehaltigen Abrissreihen verläuft der ziemlich gleichmässige Extinktionsabfall flacher als bei den conjunctumhaltigen.

2. Ergebnisse der Badeversuche

a. Abhängigkeit der imbibierten Menge von der Badedauer

Die nach den ersten 2-3 Minuten imbibierte Menge von Wasser und den übrigen Lösungen mit Ausnahme des J' und des Arsenats beträgt ca. die Hälfte der im 30'-Bad absorbierten Menge. Während die Werte der Na⁺-, Cl⁻- und Albuminlösungen weitgehend übereinstimmen, liegen die Wasser-Werte in einem niedrigeren Bereich. Das J' steigt im Absorptionsverlauf praktisch linear bis zum 30'-Wert an.

b. Abhängigkeit der Tiefenverteilung von der Badedauer

Die Badesubstanzkonzentration nimmt mit zunehmender Tiefe rasch und steil ab. In einer Tiefe von 10 % der Gesamtdicke des Corneum beträgt die Badesubstanzkonzentration durchschnittlich 110-40 %, an der Grenze zwischen Corneum und Rete 0,04-6,0 % der Konzentration des ersten Abrisses. Beim Na⁺ und vor allem beim J' werden mit zunehmender Badedauer die oberen und mittleren Corneumschichten an Badesubstanz besonders angereichert. Beim Albumin und Cl⁻ verteilt sich die während der einzelnen Badezeiten einwirkende Badesubstanzmenge jeweils im gleichen Verlauf über die gesamte Hornschicht.

IV. DISKUSSION

Die frühauftretende Corneumsättigung für Na⁺, Cl⁻, HTO und Albumin beruht entweder auf dem Gehalt dieser Epidermisschichten an hydrophilen Substanzen (Amadori-Maillard), oder auf einer Schwammwirkung des hohlraumreichen Disjunctum. Das J' dagegen wird entweder adsorptiv oder chemisch (über J₂) an den Corneumproteinen gebunden. Der Vergleich der Imbibitionsverhältnisse von Anionen, Kationen und Proteinen lässt vermuten, dass die Rolle der Ionenladung bei der Resorption lange überschätzt worden ist, der Einfluss der Lipoidlöslichkeit aber verdient grössere Beachtung. Unsere sowie die quantitativen Ergebnisse von DIRNAGL und Mitarbeitern lassen erkennen, dass die resorbierten Substanzmengen nicht ausreichen um einen echten pharmakodynamischen Effekt zu erzeugen. Es wird vermutet, dass die im Cor-

neum imbibierten Substanzen während und nach dem Bade eine unmittelbare (Resorption - Nachresorption) oder mittelbare (osmotisch?) Beeinflussung des Hautstoffwechsels herbeiführen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. v. Braunbehrens für
die Übernahme des Referats.

Herrn Oberkonservator Dipl. Phys. K. Dirnagl und
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Drexel danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas, ferner
dafür, dass sie mir Gelegenheit gaben, mich in
dieses Gebiet einzuarbeiten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Lotmar, R.:
Über die Hautresorption und die Verwertung und Wiederausscheidung von kolloidalem Schwefel und Thiosulfat.
Z.ges.exp.Med.134, 233 (1961)
2. Lotmar, R.:
Über die Anwendung der Isotopenmethode in der Balneologie.
Dtsch.med.Wschr.83, 6 : 218 (1958)
3. Lotmar, R.:
Über die Verwertung von anorganisch gebundenem Schwefel nach percutaner, intravenöser und oraler Aufnahme
Z.ges.exp.Med.128, 243 (1957)
- + 4. Pratzel, H.:
Zum Einfluss des Bades auf Hautfermente.
Vortrag auf dem Intern. Kongr.f. Balneologie und med.Klimatologie in Baden-Baden (30.9.-4.10.62)
- + 5. Dirnagl, K.:
Resorptionsuntersuchungen mit Hilfe der Isotopentechnik
Ärztl.Forsch.17, 5 / 272 (1963)
- + 6. Dirnagl, K. und Drexel, H.:
Wirkungsmöglichkeiten der Inhaltstoffe von Heilwässern beim Bad.
Ärztl.Forsch.16, 10 : I/513 (1962)
- + 7. Dirnagl, K. und Drexel, H.:
Bilanzuntersuchungen zum Transport von Wasser und in Wasser gelösten Mineralstoffen durch die Haut.
Pflügers Arch.ges.Physiol.272, 1 : 84 (1960)
- + 8. Dirnagl, K. und Drexel, H.:
Die quantitative Erfassung der Aufnahme von Quellinhaltsstoffen in die Haut und durch die Haut.
Arch.phys.Ther. (Lpz.) 15, 5 : 283 (1963)
9. Rothman, S.:
Physiology and Biochemistry of the Skin.
Chicago, Univ.Chicago Press, 1954.

10. Witten, V. H.:
Studies of Thorium X applied to human Skin.
I. Routes and degree of penetration and sites of deposition of Thorium X in selected vehicles.
J. invest. Derm. 17, 311 (1951)
11. Rothman, S.:
The principles of percutaneous absorption.
J. Lab. clin. Med. 28, 1305 (1943)
12. Mali, J. W. H.:
The transport of Water through the human epidermis.
J. invest. Derm. 27, 451 (1956)
13. Blank, I. H., Griesemer, R. D. und Gould, E.:
The penetration of an anticholinesterase agent (sarin) into skin.
II. Autoradiographic studies.
J. invest. Derm. 30, 187 (1958)
14. Scott, A. und Kalz, F.:
The penetration and distribution of C¹⁴-hydrocortisone in human skin after its topical application.
J. invest. Derm. 26, 149 (1956)
- + 15. Drexel, H. und Dirnagl, K.:
Autoradiographische Studien zur Sulfatresorption durch die Haut.
Arch. phys. Ther. (Lpz.) 8, 1 : 34 (1956)
16. Marchionini, A. und Spier, H. W.:
Orthologie und Pathologie der Ausscheidung der Haut.
Handbuch der allg. Pathologie, 5/II, 527 (1959)
17. Stoughton, R.:
Relation of the anatomy of normal and abnormal skin to its functions. In
The Human Integument, Rothman, S., ed.
Am. Assoc. Advance. Sci. Publ. Nr. 54 Washington, D. C. (1959)
18. Blank, I. H.:
Further observations on factors which influence the water content of the stratum corneum.
J. invest. Derm. 21, 259 (1953)
19. Montagna, W.:
The structure and function of the skin.
Academic Press, N. York - London 1962

20. Griesemer, R.D.:
Protection against the transfer of matter through
the skin.
In *The Human Integument*, Rothman, S., ed.
Am. Assoc. Advance. Sci., Publ. Nr. 54 Washington,
D.C. 1959
21. Rein, H.: Die Gleichstrom-Leiter-Eigenschaften und elektro-
motorischen Kräfte der Haut und ihre Auswertung
von Funktionszuständen des Organs.
Z. Biol. 85, 195 (1926)
22. Rein, H.: Zur Elektrophysiologie der menschlichen Haut.
Z. Biol. 84, 41 (1926)
23. Rothman, S.:
Resorption durch die Haut.
In *Bethe, Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie*
4, 107 (1929 und
18, 85 (1932)
Springer J., Berlin.
24. Tsuru, S.: Study on absorption of SO_4 through the skin (mouse)
from thermal bathing.
Bull. Inst. Balneother. 11, 125 (1959)
25. Maruyama, R.:
Balneologische Studien mit radioaktiven Isotopen (10).
J. Jap. Balneo-Climatol. Assoc. 34, 1 (1960)
26. Iwakiri, S.:
Balneological studies using radioactive isotopes (8)
and (9).
J. Jap. Balneo-Climatol. Assoc. 21, 18 (1957) und
22, 86 (1959)
27. Kawakami, H.:
Balneological studies using radioactive isotope Zn^{65}
Bull. Inst. Balneother. 10, 1 (1958)
28. Yokota, T.:
Balneological studies using isotopes (2).
Reports Balneol. Lab. Okayama Univ. 8, 8 (1952)
29. Treherne, J.E.:
The permeability of skin to some nonelektrolytes.
J. Physiol. (Lond.) 133, 171 (1956)

30. Selby, C.C.:
An elektromikroskopische study of thin sections of human skin.
II. Superficial cell layers of footpad epidermis.
J.invest.Derm.29, 131 (1957)
31. Steigleder, G.K.:
Struktur der Haut als Grundlage ihrer Funktion.
Naturw.Rdsch.16, 139 (1963)
32. Steigleder, G.K. und Raab, W.P.:
Absorption of x-rays in psoriatic parakeratotic horny layers.
J.invest.Derm.38, 299 (1962)
33. Marston, H.R.:
zitiert nach Stoughton, R. (17)
34. Lansing, A.I. und Opdyke, D.:
Histological and histochemical studies of the nipples of estrogen treated guinea pigs with special reference to keratohyalin granules.
Anat.Rec.107, 379 (1950)
35. Lotmar, R.:
Zum Problem der Resorption und Nachresorption von Natriumsulfat.
Fundamenta Balneoclimatologica 1, 42 (1958)
- + 36. Dirnagl, K., Drexel, H. und Quentin, K.E.:
Untersuchungen mit Radioschwefel im Hinblick auf die Schwefelresorption bei der Balneotherapie.
I. Mitt. Z.angew.Bäder- u.Klimaheilk.4/5 : 330 (1954)
- + 37. Dirnagl, K., Drexel, H. und Quentin, K.E.:
II. Mitt. Z.angew.Bäder- u.Klimaheilk.2 : 243 (1955)
- + 38. Dirnagl, K., Drexel, H. und Quentin, K.E.:
III. Mitt. Z.angew.Bäder- u.Klimaheilk.6 : 634 (1956)
39. Hoffman-Credner, D.:
Experimentelle Untersuchungen zur Jodaufnahme durch die Haut und Lunge beim Menschen.
Arch.int.Pharmacodyn.XCVII, 3/4 : 363 (1954)
40. Hellauer, H. und Spitz, H.:
Jodverteilung im Auge bei örtlicher Einwirkung
Wien.med.Wschr.104, 256 (1954)

- +) 41. Presch, H. R.:
Zur Anwendung von Radioisotopen in der balneologischen Forschung.
Bericht über d. Internat. Balneol. Kongress der ISMH in Deutschland, Okt. 1952
- +) 42. Dirnagl, K. und Drexel, H.:
Der Stoffaustausch zwischen Bad und Organismus. Quantitative Ergebnisse von Radioisotopenuntersuchungen und deren Bedeutung.
Vortrag, Internat. Kongr. f. Balneologie u. med. Klimatologie. Baden-Baden 1962
43. Tregear, R. T. und Dirnhuber, P.:
The mass of Keratin removed from the stratum corneum by stripping with adhesive tape.
J. invest. Derm. 38, 375 (1962)
44. Stupel, H. und Szakall, A.:
Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut.
Hüthig Verlag, Heidelberg, 1957
45. Hunter, R. und Pinkus, H.
Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers.
III. The number of keratin cells in the human epidermis.
J. invest. Derm. 27, 31 (1956)
46. Grassmann, W., Hannig, H. und Knedel, M.:
Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch. med. Wschr. 76, 333 (1951)
47. Newton-Hayes, F.:
Solutes and solvents for liquid scintillation counting.
Packard Technical Bulletin 1 (1962)
48. Hellauer, H.:
Aufnahme natürlicher Heilmittel durch die Haut.
Wien. med. Wschr. 102, 38 : 746 (1952)
49. Hellauer, H. und Hagmüller, K.:
Aufnahme von elementarem und ionisiertem Jod durch die Kornea.
Arch. phys. Ther. (Lpz.) 6, 2 : 180 (1954)
50. Günter, G.:
Experimentelle Studien über die Hautresorption.
Prag. Archiv. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. 6, 55 (1926)

51. Buettner, K.:
Diffusion of water and water vapor through human skin.
J. Appl. Physiol. 6, 229 (1953)
52. Erhöfer, W.:
Untersuchungen über den unmerklichen Gewichtsverlust in indifferentem temperiertem Luft-, Wasser- und Solbad.
Inaug. Diss. Marburg 1935
53. Moog, v.d. Emde, Angenitzky:
Vergleichende Untersuchungen über den unmerklichen Gewichtsverlust in Wasser-, künstlichen Kohlensäure-, und Kochsalzbädern.
Z. ges. phys. Ther. 28, 31 (1924)
54. Spitta, O.: Über die Grösse der Hautausscheidung und der Hautquellung im warmen Bade.
Arch. Hyg. (Berl.) 36, 45 (1899)
55. Szakall, A.:
Experimentelle Daten zur Klärung der Funktion der Wasserbarriere in der Epidermis des lebenden Menschen
Berufsdermatosen 6, 171 (1958)
56. Whitehouse, A., Hancock, W. und Haldane, J.:
The osmotic passage of water and gases through the human skin.
Proc. roy. Soc. B. 111, 412 (1932)
- +) Drexel, H. und Dirnagl, K.:
Experimentelle Ergebnisse zum Wassertransport im Bade.
Arch. phys. Ther. (Lpz.) 15, 3 : 153 (1963)
58. Heffter, A.:
Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. I: Anorganische Verbindungen.
Ergebn. Physiol. 2/I, 95 (1903)
59. Wolf, J.: Das Oberflächenrelief der menschlichen Haut.
Z. mikr.-anat. Forsch. 47, 351 (1940)
60. Jakobi.
Biochemistry of Skin in Health and Disease.
Springfield, Illinois (1962)
Zitiert nach Carruthers Ch.,

61. Kimmig, J. und Wehrmann, R.:

Biochemie der Haut, in Dermatologie und Veneroio-
gie 1/II, Gottron H. A. und Schönfeld W.,
Thieme Verlag Stuttgart (1962)

Die mit +) markierten Arbeiten stammen aus dem Balneologi-
schen Institut bei der Universität München.

TABELLE 1

Zusammensetzung der Badelösungen

- | | | |
|-----|---------------------------|--|
| 1. | Na^{22} | als NaCl
AK. ca. 25 $\mu\text{c}/\text{ml}$
Na^+ Konzentration 42 mg/l |
| 2. | As^{74} | als As_2O_3
AK. ca. 50 $\mu\text{c}/\text{ml}$
As-Konzentration 10 mg/l |
| 3. | As^{74} | als As_2O_3
AK. ca. 100 $\mu\text{c}/\text{ml}$
As-Konzentration 20 mg/l |
| 4. | Albumin- J^{131} | AK. ca. 50 $\mu\text{c}/\text{ml}$
Albumin-Konzentration 1120 mg/l
+ ca. 0,1 % Benzylalkohol |
| 5. | J^{131} | als J_2 und J'
AK. ca. 50 $\mu\text{c}/\text{ml}$
Konzentration: 14,5 mg J_2/l
16,0 mg J'/l |
| 6. | J^{131} | als KJ
AK. ca. 50 $\mu\text{c}/\text{ml}$
J' -Konzentration 26 mg/l |
| 7. | J^{131} | als KJ
AK 37 $\mu\text{c}/\text{ml}$
J' -Konzentration 21 mg/l |
| 8. | J^{131} | als KJ
AK. ca. 40 $\mu\text{c}/\text{ml}$
J' -Konzentration 21 mg/l |
| 9. | Cl^{36} | als NaCl
AK. 1,5 $\mu\text{c}/\text{ml}$
Cl' -Konzentration 1300 mg/l |
| 10. | HTO | verdünnt mit 0,9 %iger NaCl
AK. 0,7 mc/ml |
| 11. | HTO-Badedas | verdünnt mit 0,9 %iger NaCl
AK. 0,7 mc/ml. 1 % Badedas |
| 12. | HTO-Seife | verdünnt mit 0,9 %iger NaCl
AK 0,7 mc/ml. 1 % Seife |

(AK. = Aktivitätskonzentration)

TABELLE 2
Mensch

Isotop	Vorg.Nr.	Vorg. Part.	Leauge- Nimmer	Körpertelle	Bedeckungs-	Aktivierung in $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	Haarmenge in $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	Baumenge in $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	Baumenge in % der Haarmenge	Extraktion 18 Abw.	Barriere
Na^{22}	32	Dr.	1	Rd.	30''	0,36	0,33	0,006	1,8	1,301	-
	33	Dr.	1	Rd.	30''	0,26	0,25	0,009	3,6	1,362	-
	34	Dr.	1	Rd.	30''	0,25	0,24	0,015	6,0	1,289	-
	35	Dr.	1	Rd.	3'	0,4	0,4	0,000	0,0	1,398	-
	36	Dr.	1	Rd.	3'	0,55	0,5	0,005	1,0	1,319	-
	37	Dr.	1	Rd.	3'	0,5	0,52	0,000	0,0	1,353	-
	15	Em.	1	Unt.	3'	0,5	0,45	0,031	6,8	1,700	-
	15	Em.	1	Unt.	4'	0,52	0,46	0,008	1,8	2,171	+
	15	Em.	1	Unt.	5'	0,63	0,57	0,008	1,8	1,946	+
	38	Dr.	1	Rd.	30'	0,73	0,66	0,000	0,0	1,430	-
	39	Dr.	1	Rd.	30'	0,79	0,73	0,000	0,0	1,505	-
	40	Dr.	1	Rd.	30'	0,7	0,64	0,000	0,0	1,359	-
Alb-f^{131}	41	Em.	4	Unt.	30''	0,2	0,22	0,023	10,0	1,733	-
	42	Em.	4	Unt.	30''	0,3	0,33	0,003	1,0	2,068	+
	43	Em.	4	Unt.	3'	0,3	0,3	0,023	8,0	1,800	+
	44	Em.	4	Unt.	3'	0,38	0,41	0,003	0,75	2,085	+
	45	Em.	4	Unt.	3'	0,37	0,44	0,06	13,4	1,872	-
	46	Em.	4	Unt.	30'	0,55	0,58	0,03	5,0	2,215	+
	47	Em.	4	Unt.	30'	0,64	0,72	0,1	14,0	2,067	+
	48	Em.	4	Unt.	30'	0,64	0,61	0,02	3,3	2,22	+
f^{131}	60	Em.	7	Unt.	30''	0,48	0,44	0,03	7,0	1,901	+
	63	Em.	7	Unt.	30''	0,6	0,63	0,05	8,0	1,614	+
	68	Em.	7	Unt.	30''	0,63	0,65	0,01	1,5	2,170	+
	61	Em.	7	Unt.	3'	0,61	0,6	0,03	5,0	1,936	+
	62	Em.	7	Unt.	3'	0,7	0,61	0,0	0,0	2,022	+
	64	Em.	7	Unt.	3'	0,66	0,71	-	-	1,841	+
	66	Em.	7	Unt.	30'	1,2	1,3	0,0	0,0	2,059	+
	67	Em.	7	Unt.	30'	1,1	1,1	0,05	4,5	2,035	+
	68	Em.	7	Unt.	30'	1,2	1,08	0,03	3,0	2,187	+
	78	Ung.	8	Unt.	30'	1,87	1,4	0,03	2,0	1,656	+
	79	Ung.	8	Unt.	30'	2,5	2,18	0,06	5,0	1,683	+
	144	Dr.	5	Unt.	60'	2,01	2,0	0,06	3,0	1,878	+
Cl^{36}	14b	Dr.	6	Unt.	60'	1,7	1,88	0,14	7,0	2,067	+
	69	Schm.	9	Unt.	30''	0,32	0,38	0,03	7,8	1,288	-
	75	Schm.	9	Unt.	30''	0,32	0,31	0,01	5,0	1,719	+
	76	Schm.	9	Unt.	30''	0,35	0,37	0,007	2,6	2,154	+
	70	Schm.	9	Unt.	3'	0,28	0,26	0,012	5,0	1,836	+
	71	Schm.	9	Unt.	3'	0,36	0,42	0,01	2,5	1,717	+
	77	Schm.	9	Unt.	3'	0,4	0,42	0,000	0,0	1,699	+
	72	Schm.	9	Unt.	30'	0,67	0,77	0,01	1,3	1,941	+
HTO mit Toluol gemessen	73	Schm.	9	Unt.	30'	0,6	0,61	0,01	1,6	2,091	+
	74	Schm.	9	Unt.	30'	0,89	0,86	0,03	3,5	1,805	+
	80	Di.	10	Unt.	30''	0,018					
	83	Di.	10	Unt.	3'	0,17					
	87	Di.	10	Unt.	3'	0,11					
	88	Em.	10	Unt.	3'	0,135					
	84	Di.	11+	Unt.	3'	0,21					
	86	Di.	11+	Unt.	3'	0,23					
HTO mit Dioxan gemessen	85	Di.	12++	Unt.	3'	0,33					
	81	Di.	10	Unt.	30'	0,28					
	82	Di.	10	Unt.	30'	0,45					
	91	Pr.	10	Unt.	30''	0,066					
	96	Di.	10	Unt.	30''	0,063					
	89	Dr.	10	Unt.	3'	0,06					
	93	Pr.	10	Unt.	3'	0,128					
	94	Dr.	10	Unt.	3'	0,116					
As^{74}	90	Dr.	10	Unt.	30'	0,21					
	92	Dr.	10	Unt.	30'	0,33					
	5	Em.	3	Unt.	30''	1,58	1,18	0,025	2,2	1,976	-
	8	Em.	3	Unt.	1'	3,92	3,3	0,02	0,6	1,534	-
	9	Em.	3	Hand	1'	0,89	1,43	0,72	5,0	0,430	-
	4	Em.	3	Unt.	2'	4,43	3,75	0,03	0,8	1,541	-
	7	Em.	3	Unt.	3'	2,32	2,6	0,06	3,0	2,015	-
	9	Em.	3	Hand	4'	1,43	1,6	0,05	3,0	0,484	-
	2	Em.	2	Unt.	5'	1,6	2,2	0,03	1,3	1,587	-
	6	Em.	3	Unt.	5'	2,75	2,0	0,05	2,5	1,937	-

TABELLE 3
Schwein

Isotop	Vers.-Nummer	Lösungs- Nummer	Badedauer	Abrismessung in 1/cm ²	Hautmessung in 1/cm ²	Restmenge in 1/cm ²	Restmenge in % der Hautmessung	Extraktion in 15 Abrissen
Na ²²	17 _I	1	1°	1,14				1,214
	18	1	1°	0,92				1,313
	19	1	1°	1,08				1,691
	17 _{II}	1	2°	0,81				1,132
	20	1	2°	0,73				1,726
	21	1	2°	1,57				1,991
	17 _{III}	1	3°	0,98				1,074
	22	1	3°	1,75				1,884
	23	1	3°	1,35				2,000
	16 _{III}	1	4°	0,74				1,582
	24	1	4°	0,5				1,601
	25	1	4°	0,5				1,435
	16 _{II}	1	5°	1,03				1,533
	26	1	5°	0,81				1,626
	27	1	5°	0,82				1,706
	16 _I	1	6°	1,2				1,563
Alb-J ¹³¹	52	4	30''	0,4	0,5	0,07	14,0	1,770
	58	4	30''	0,5	0,58	0,52	8,6	1,544
	53	4	3'	0,52	0,68	0,13	2,0	1,435
	57	4	3'	0,40	0,39	0,07	1,7	1,581
	54	4	30'	1,10	1,55	0,35	2,0	1,006
	55 +	4	30°	4,5	5,25	0,58	11,0	1,267
	56 ++	4	30°	2,2	3,2	0,95	29,7	1,246
	59	4	30°	1,38	1,5			1,502
As ⁷⁴	11 _I	3	15''	0,31	0,37	0,07	2,0	1,280
	10c	3	30''	0,96				1,141
	10b	3	1°	1,3				1,168
	11 _{II}	3	2°	0,68	1,7	0,4	23,5	1,214
	12 _{III}	3	5°	0,31	0,4	0,03	7,5	1,293
	12 _{IV+++}	3	30°	0,62	0,67	0,006	0,89	1,438

+ Vorbehandlung durch Abwischen

++ Vorbehandlung durch 3-4 Abrisse

+++ Vorbehandlung mit Vaseline

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- ABB.1 Ergebnisse der kolorimetrischen Dickenbestimmung der Corneumabrisse des Unterarmes, Rückens und der Vola manus des Menschen (vgl. auch S.13)
- ABB.2 Beziehung zwischen der im menschlichen Stratum corneum imbibierten Gesamtmenge von Na^+ -, Cl^- -, J^- - und Albuminlösung und der Badedauer (vgl. auch S.16)
- ABB.3 Beziehung zwischen der im menschlichen Stratum corneum imbibierten Wassermenge und der Badedauer (vgl. auch S.16)
- ABB.4 Tiefenverteilung der As_2O_3 -Lösung in der Hornschicht des Unterarmes (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.5 Tiefenverteilung der Na^+ -Lösung in der Hornschicht des menschlichen Rückens (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.6 Tiefenverteilung der Humanserum-Albuminlösung in der Hornschicht des Unterarmes (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.7 Tiefenverteilung der Cl^- -Lösung in der Hornschicht des Unterarmes (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.8 Tiefenverteilung der J^- -Lösung in der Hornschicht des Unterarmes (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.9 Tiefenverteilung des Wassers (HTO) in der Hornschicht des Unterarmes (Messungen mit Toluolszintillator) (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.10 Tiefenverteilung des Wassers (HTO) in der Hornschicht des Unterarmes (Messungen mit Dioxanzintillator) (vgl. auch S.17 + 18)
- ABB.11 Tiefenverteilung des Wassers mit und ohne Seifen- bzw. BADE-DAS-Zusatz in der Hornschicht des Unterarmes (vgl. auch S.18)
- ABB.12 Tiefenverteilung der As_2O_3 -Lösung in der Rückenhaut des Schweines (vgl. auch S.18)
- ABB.13 Tiefenverteilung der Na^+ -Lösung in der Rückenhaut des Schweines (vgl. auch S.18)
- ABB.14 Tiefenverteilung der Humanserum-Albuminlösung in der Rückenhaut des Schweines (vgl. auch S.18)

Ergebnisse d. Kolorimetrischen Abrißdicken-Bestimmung.

Mensch.

- — Unterarm mit Barriere.
- - - - Unterarm ohne Barriere.
- - · - · Rücken ohne Barriere.
- · · · Hand.

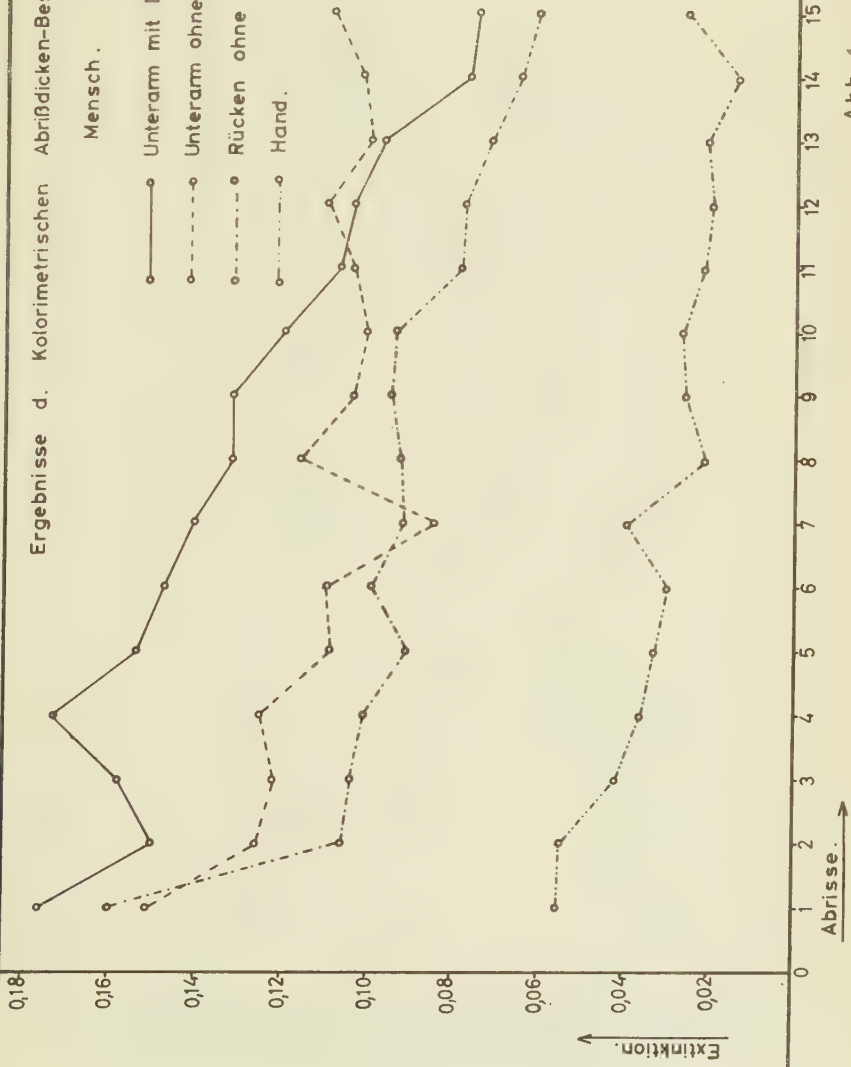


Abb. 1

Beziehung zw. absorbierter Gesamtmenge (Mittelwerte) & Badedauer.

- - - Jodid
 — Natrium.
 - - - - Chlorid
 - - - - Albumin.

Absorbierte Gesamtmenge in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

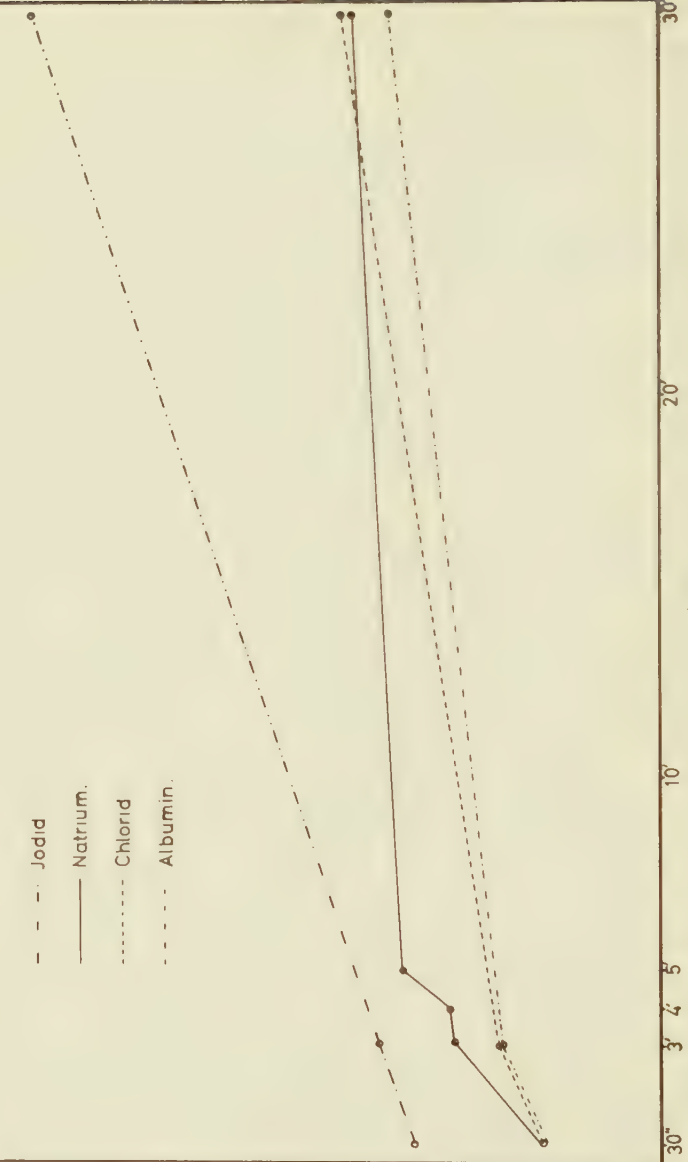
Badedauer in min.

10'

20'

30'

Abb. 2



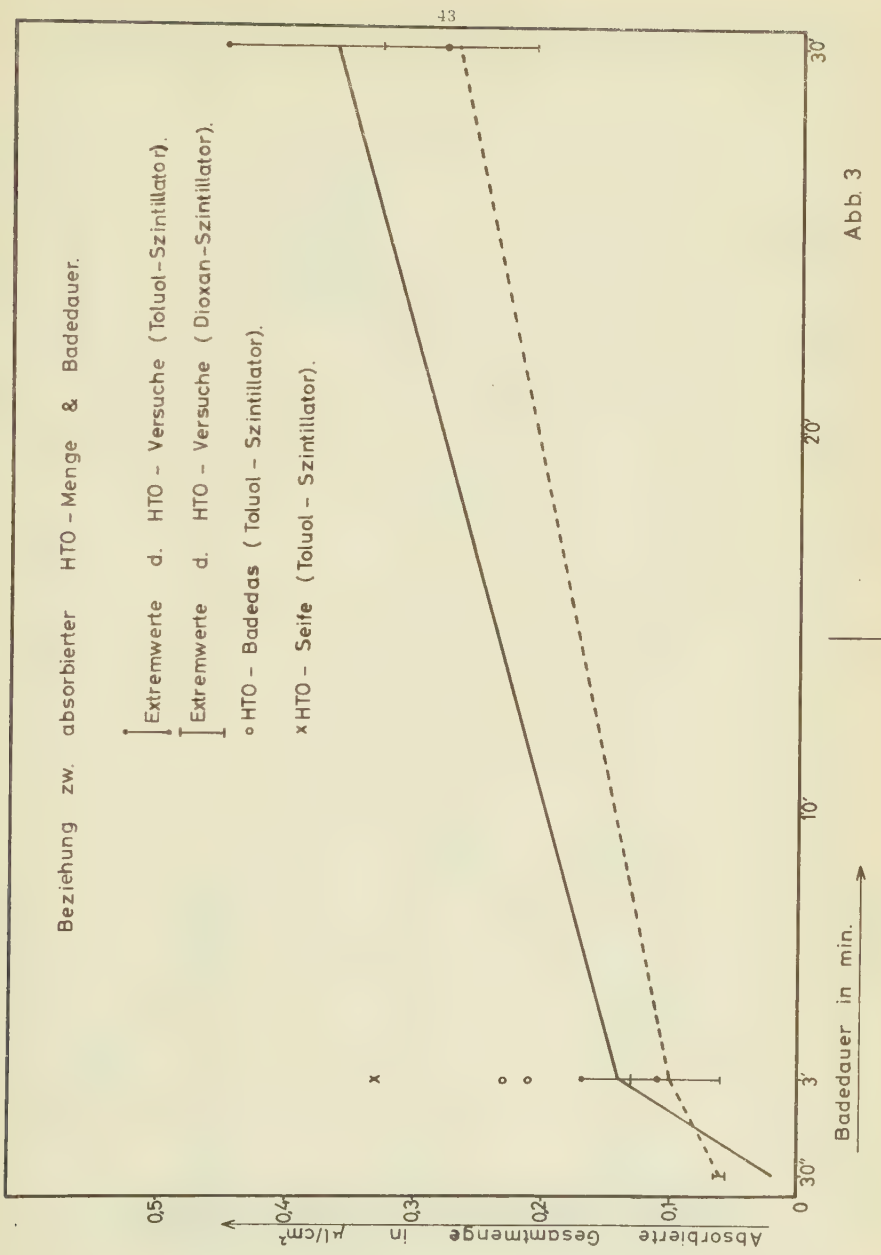
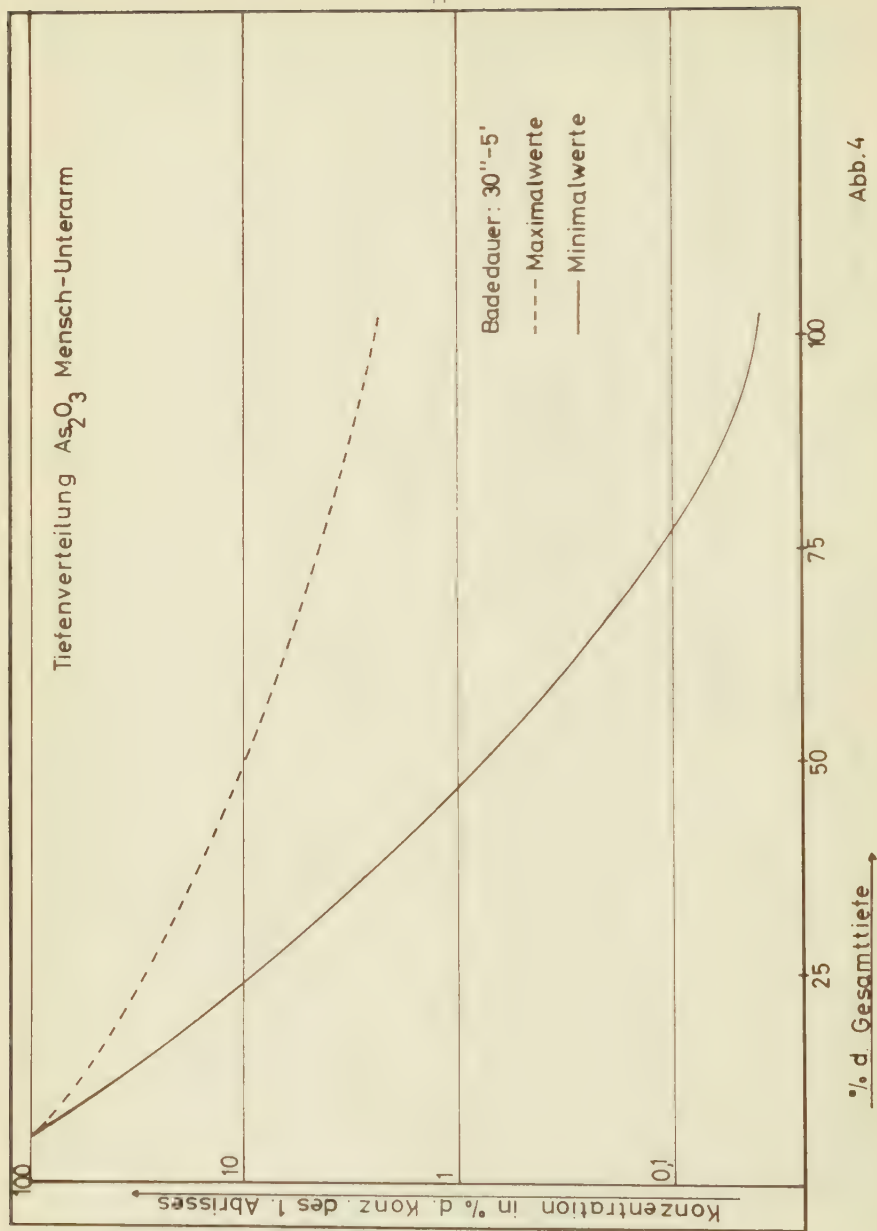


Abb. 3



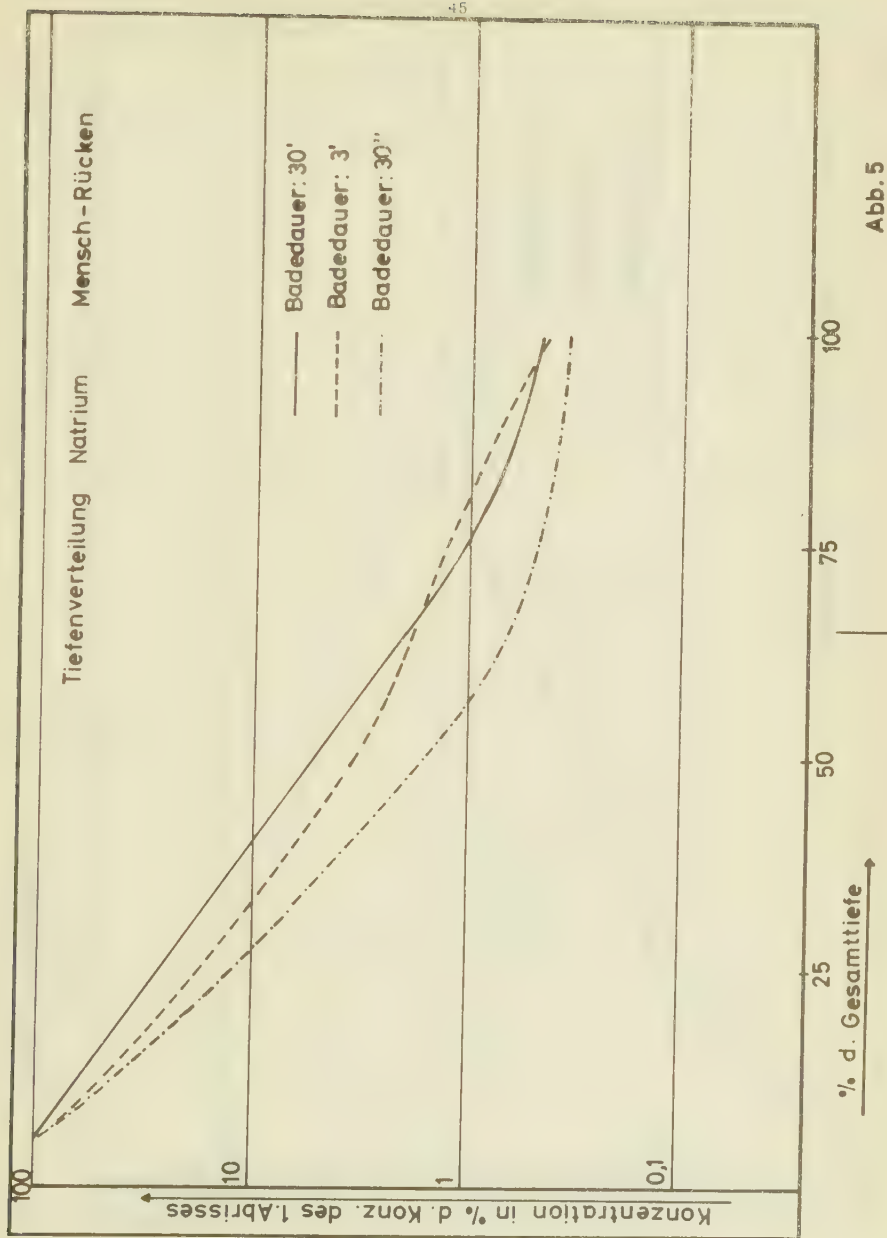


Abb. 5

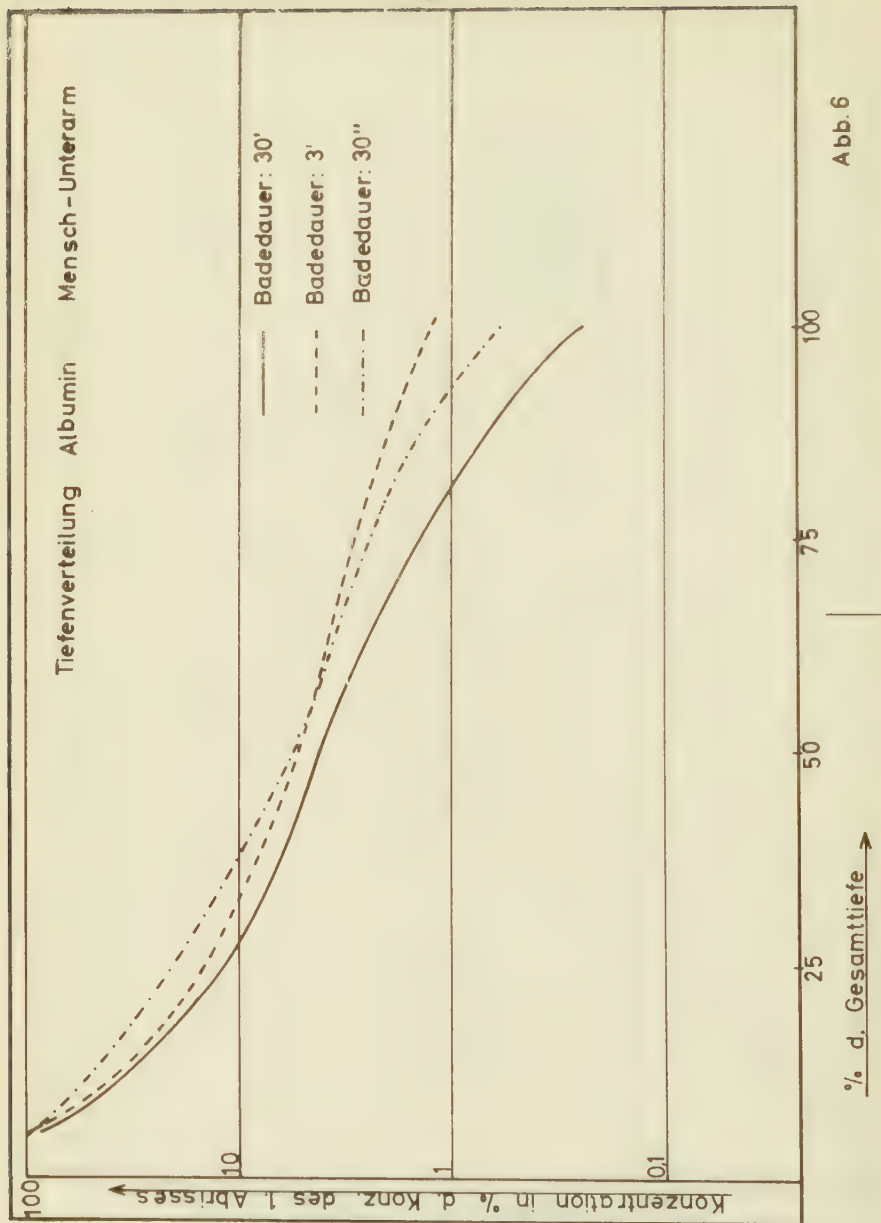


Abb. 6

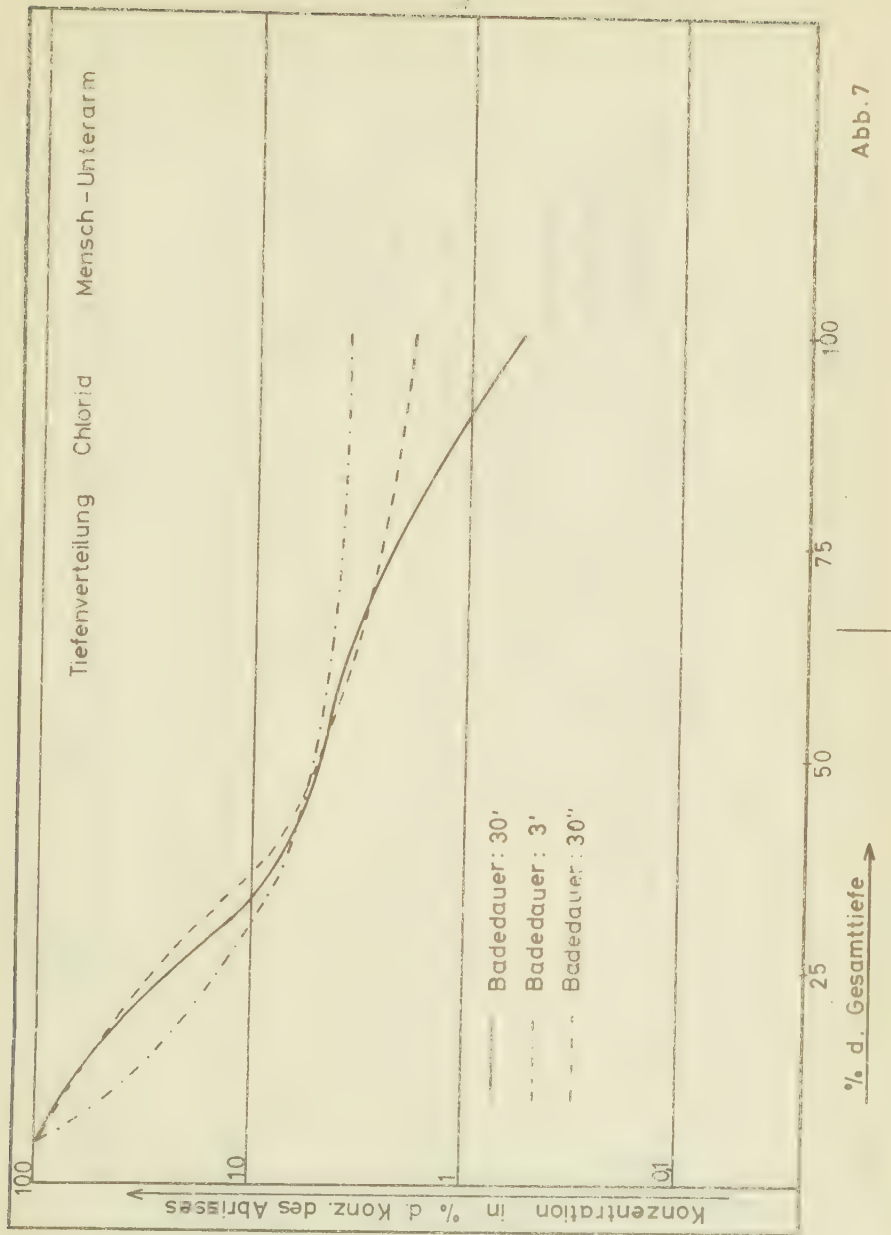


Abb. 7

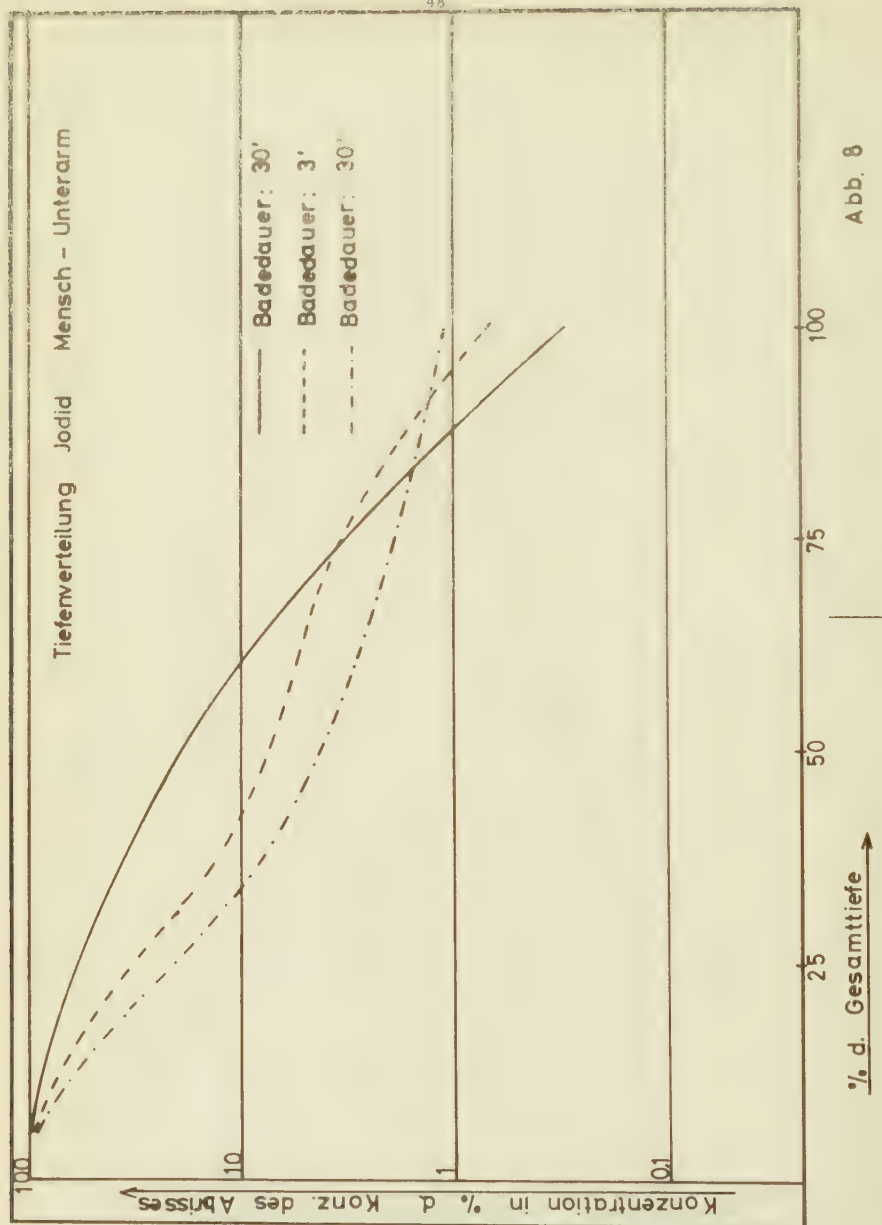


Abb. 8

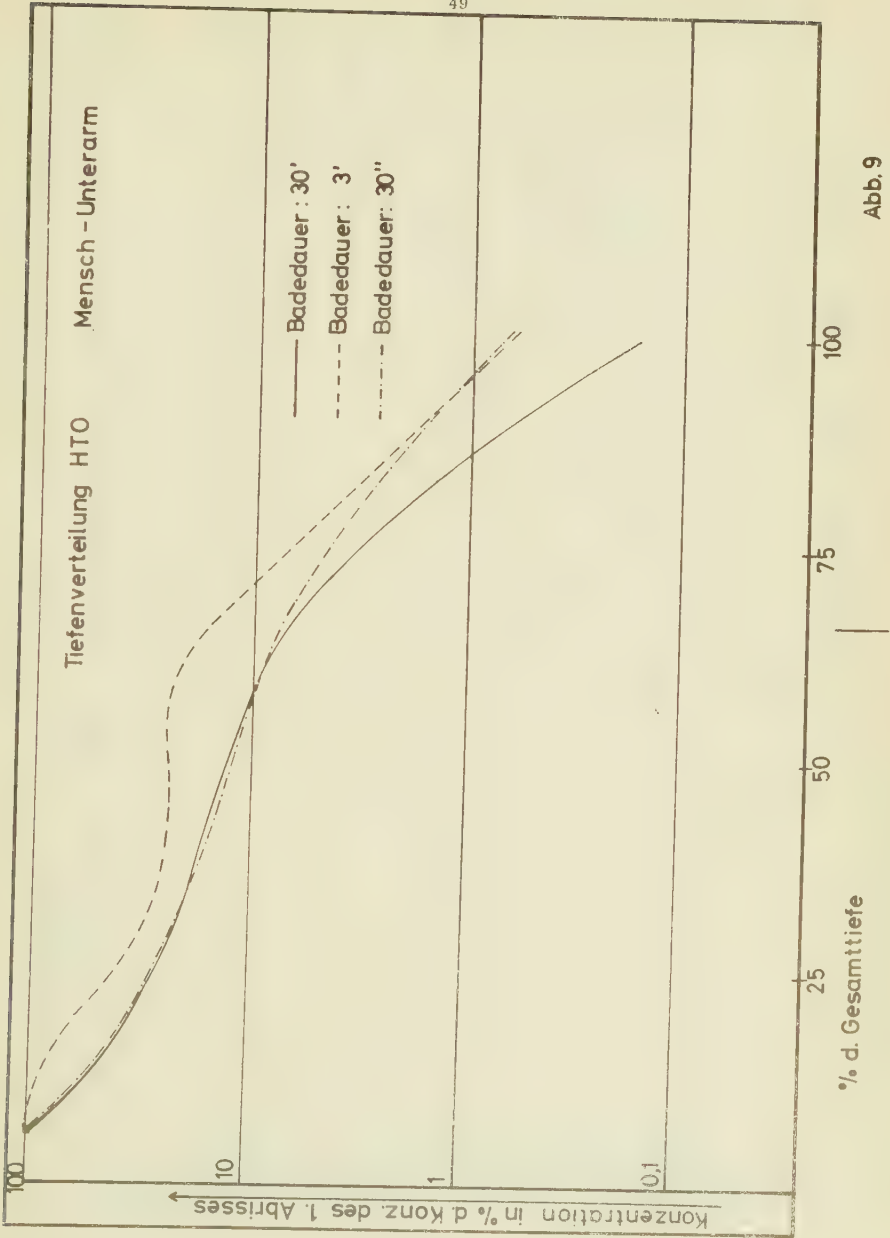


Abb. 9

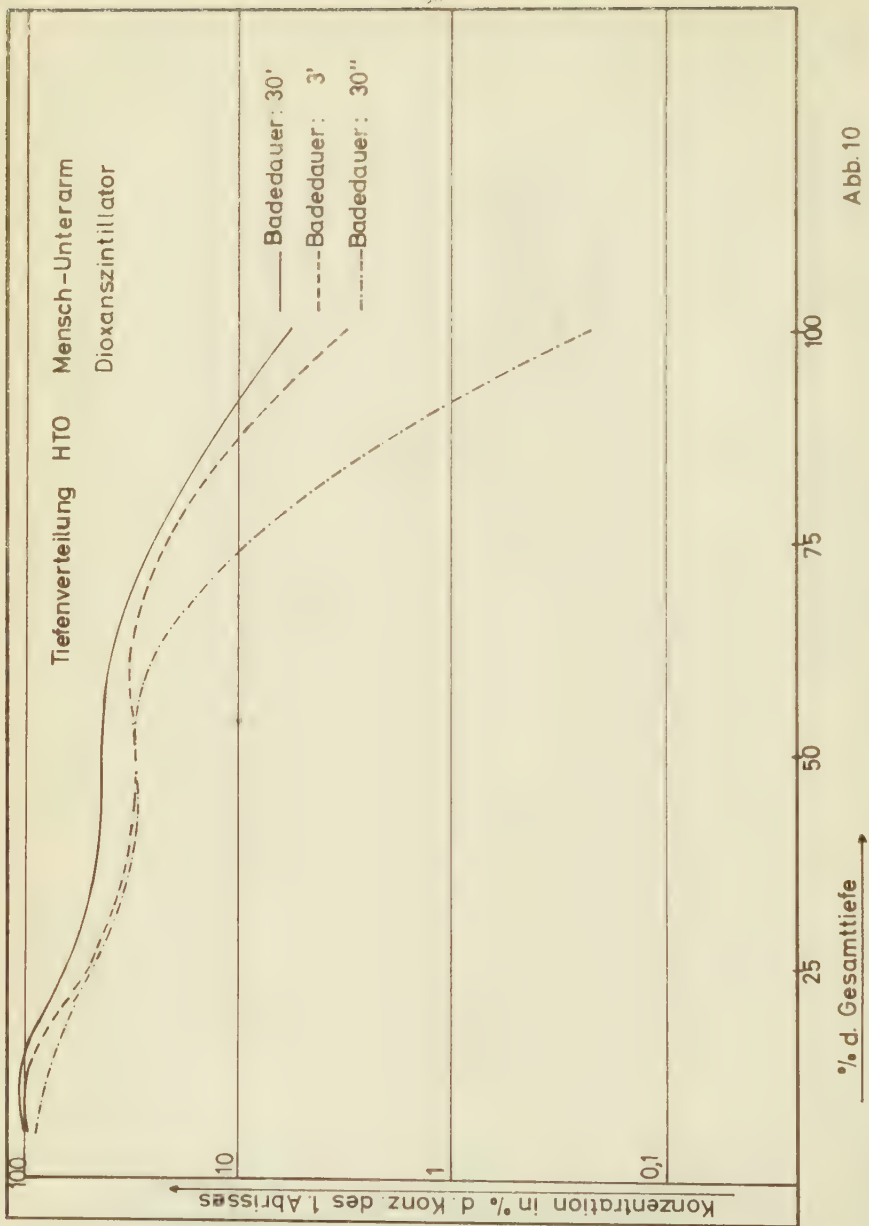


Abb. 10

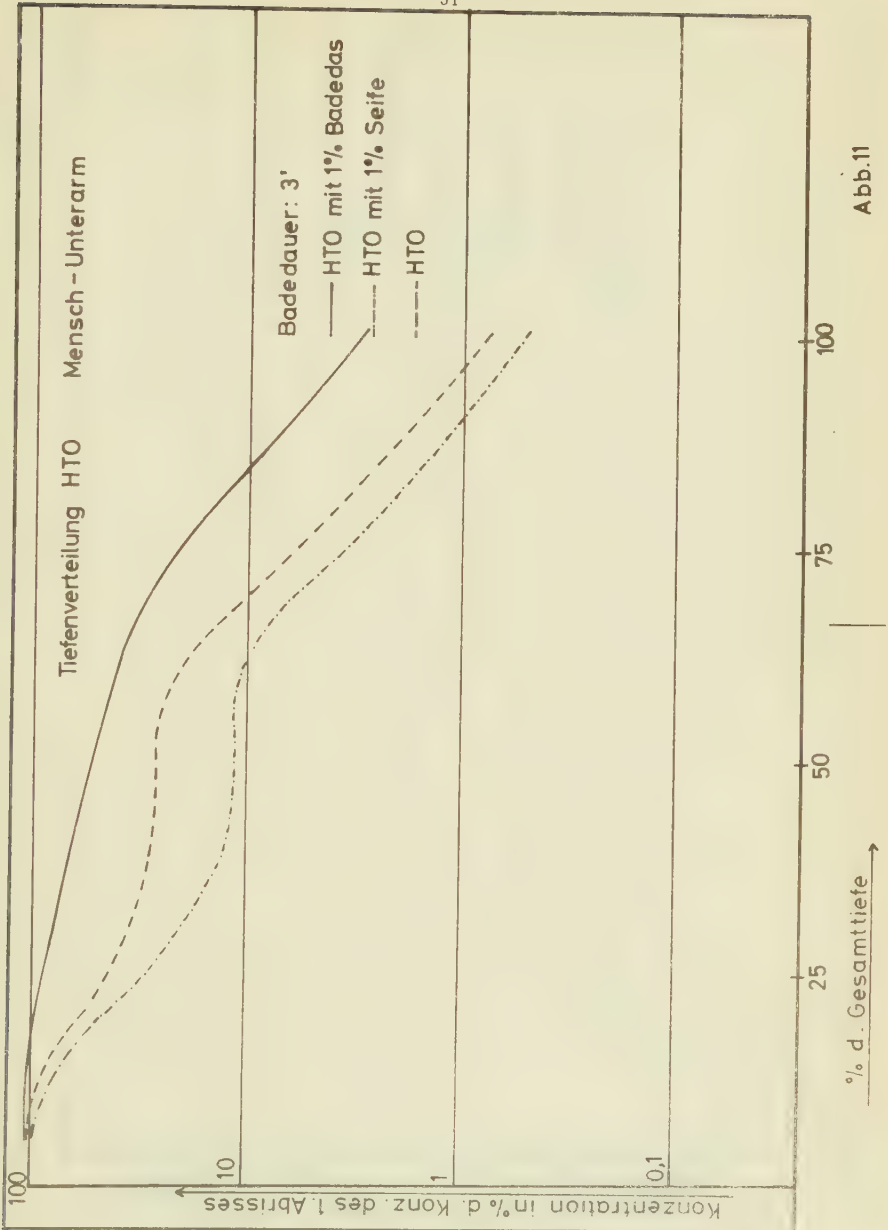


Abb.11

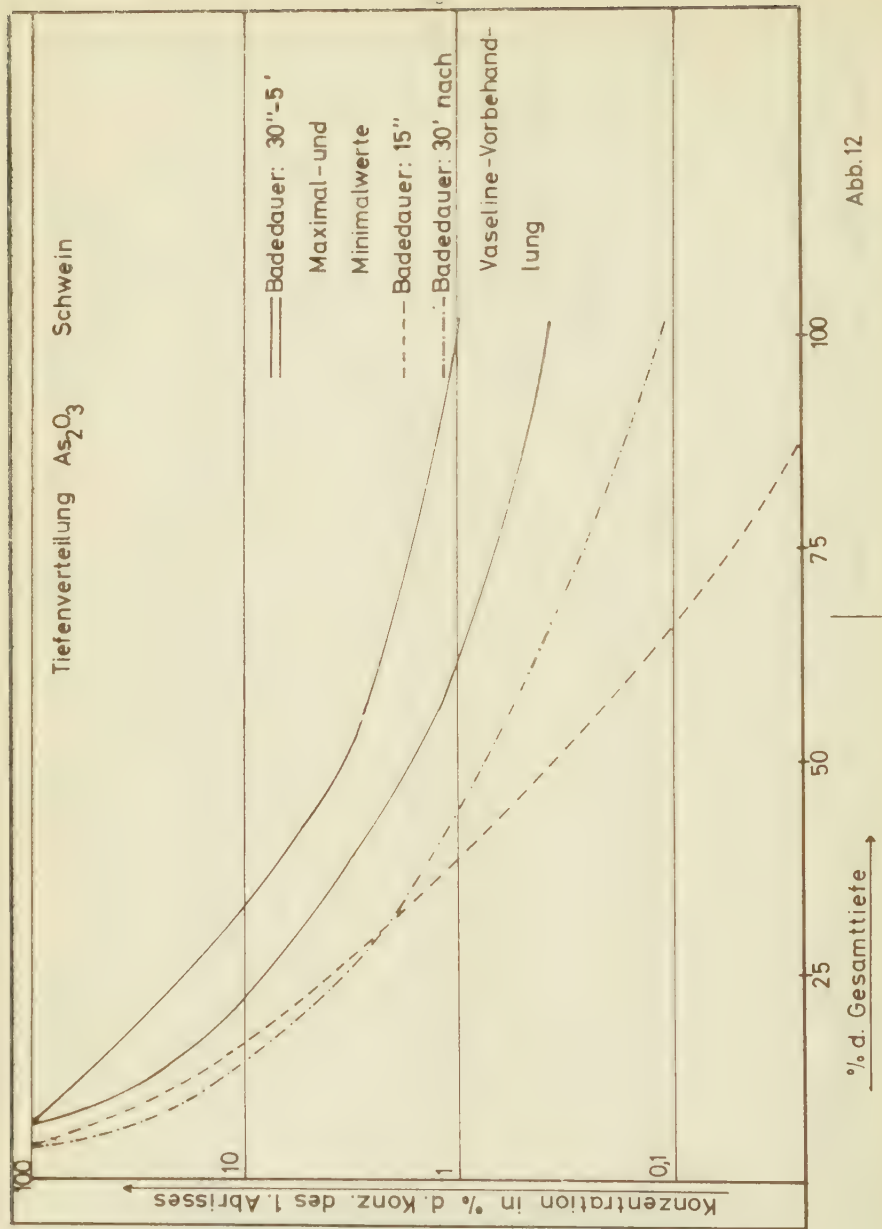


Abb. 12

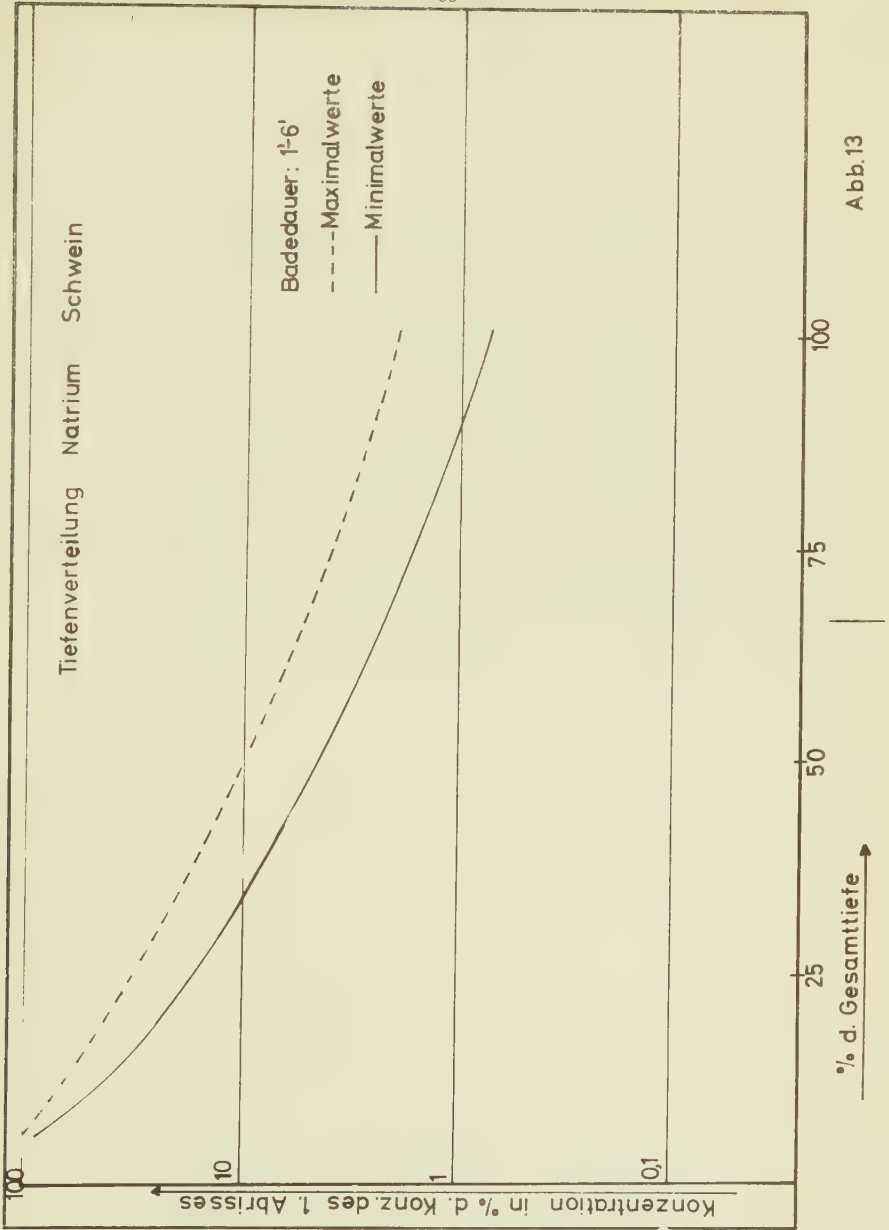
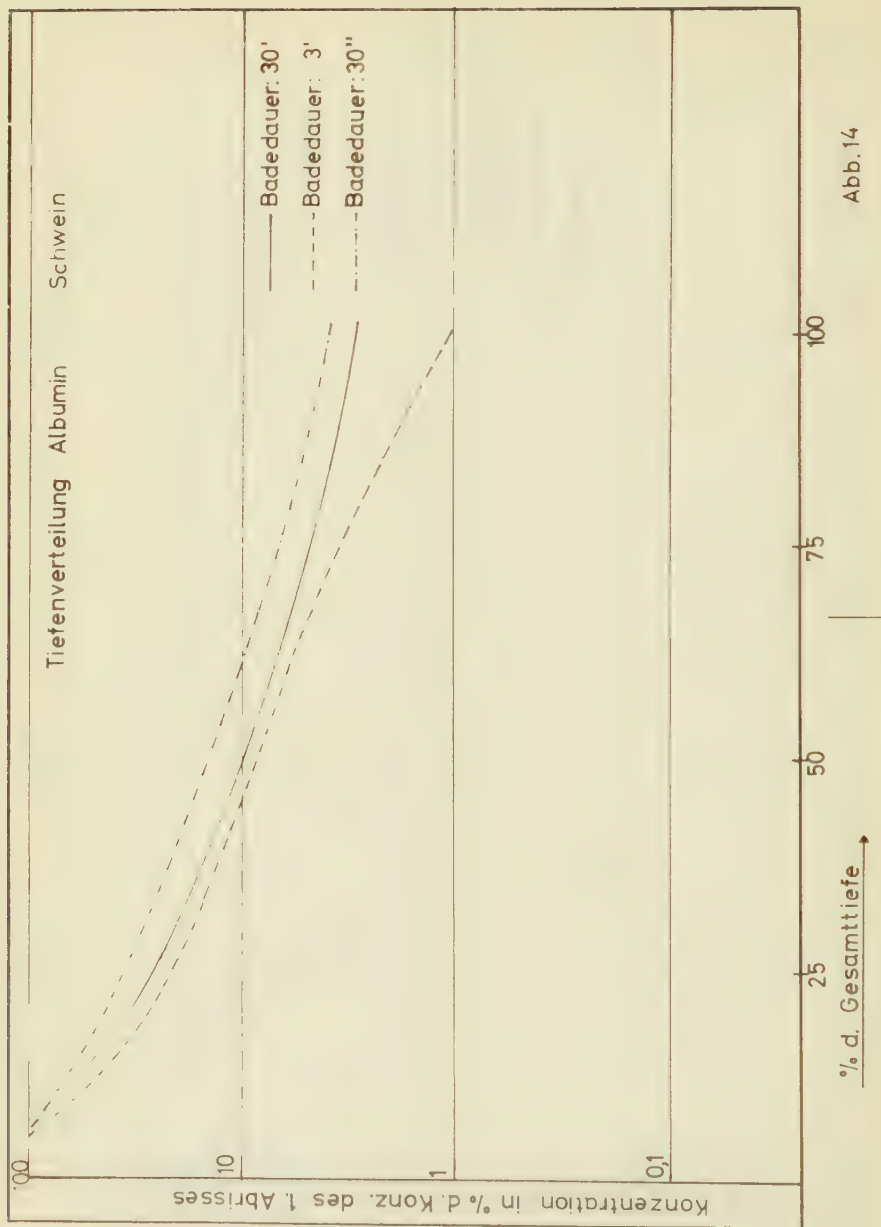


Abb. 13



LEBENS LAUF

Ich Dimitrios-Spyridon EMMANOUEL wurde am 12.12.1940 in Athen, Alt Phaleron als Sohn des Marios und seiner Ehefrau Josephine, geb. Antoniou, geboren. Ich besuchte 6 Jahre die Volksschule, 5 Jahre in Alt Phaleron und 1 Jahr in der "Nationalen Ausbildungsanstalt Anavryta" in Kiphissia bei Athen. Anschliessend trat ich in das Gymnasium dieser Ausbildungsanstalt ein und legte dort nach 6 Jahren am 23.6.1958 die gesetzliche Abgangsprüfung ab.

Im Winter-Semester 1958/59 immatrikulierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität München. Am 29.10.1959 bestand ich in München die naturwissenschaftliche, am 21.4.1961 die ärztliche Vorprüfung. Nach 6-semesterigen klinischen Studien legte ich am 5.8.1964 die ärztliche Prüfung ebenfalls an der Universität München ab.

Als Medizinalassistent war ich bisher 8 Monate am Pathologischen Institut und 3 Monate an der II. Med. Klinik der Universität München tätig.

